

PATRÍCIA NUNES BEZERRA PINHEIRO

AVALIAÇÃO DO PAPEL DA OBESIDADE E DE ADIPOCINAS COMO FATORES  
DE RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO: UM ESTUDO DE CASO-  
CONTROLE

Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo – Escola Paulista de Medicina para a  
obtenção de Título de Doutor em Ciências pelo  
Programa de Pós-Graduação em Medicina  
(Hematologia e Oncologia).

São Paulo

2019

PATRÍCIA NUNES BEZERRA PINHEIRO

AVALIAÇÃO DO PAPEL DA OBESIDADE E DE ADIPOCINAS COMO FATORES  
DE RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO: UM ESTUDO DE CASO-  
CONTROLE

Tese apresentada à Universidade Federal de São  
Paulo – Escola Paulista de Medicina para a  
obtenção de Título de Doutor em Ciências pelo  
Programa de Pós-Graduação em Medicina  
(Hematologia e Oncologia).

Orientadora: Profa. Dra. Vânia Maris Morelli

São Paulo

2019

Pinheiro, Patrícia Nunes Bezerra

**Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso:** Um estudo de caso-controle. / Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro -- São Paulo, 2019.  
xii, 125f.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina (Hematologia e Oncologia).

Título em inglês: Evaluation of the role of obesity and adipokines as risk factors for venous thromboembolism: a case-control study.

1. Trombose venosa. 2. Obesidade. 3. Leptina. 4. Adiponectina. 5. Epidemiologia.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL

Chefe do Departamento: Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo

Coordenadora do Curso de Pós-graduação: Profa. Dra. Gisele Wally Braga  
Colleoni

PATRÍCIA NUNES BEZERRA PINHEIRO

AVALIAÇÃO DO PAPEL DA OBESIDADE E DE ADIPOCINAS COMO FATORES  
DE RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO: UM ESTUDO DE CASO-  
CONTROLE

Presidente da banca: Profa. Dra. Gisele Wally Braga Colleoni

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aécio Flávio Teixeira de Gois

Profa. Dra. Ana Raimunda Dâmaso

Prof. Dr. Erich Vinicius de Paula

Profa. Dra. Maria Carolina Tostes Pintão

Aos “Davids” da minha vida. A meu pai, José  
David (*in memoriam*), que me ensinou o  
verdadeiro sentido da palavra vocação e a  
meu filho, João David, que me ensinou o  
verdadeiro sentido do amor incondicional.

À minha mãe, Raimunda, por seu amor e  
apoio incondicionais e à minha irmã, Juliana,  
por todo o seu carinho, apoio e  
cumplicidade.

A meu esposo, Frederico, meu grande amor  
e companheiro de vida.

## Agradecimentos

À Profa. Dra. Vânia Maris Morelli, meus agradecimentos por todo o aprendizado durante esses anos, pela amizade e confiança, meu maior respeito e admiração.

À Profa. Dra. Dayse Maria Lourenço, minha admiração e agradecimento pelo aprendizado, apoio e inestimável contribuição para minha formação profissional.

À Maria Aparecida Eiko Noguti, pela amizade desprendida e inestimável ajuda, quando mais precisava.

Ao Prof. Dr. José Orlando Bordin, pela oportunidade de desenvolver este trabalho.

À Profa. Dra. Maria Stella Figueiredo, minha admiração e agradecimento pela oportunidade, confiança, ensinamentos e incontestável apoio, sem o qual não conseguiria concluir este trabalho.

À Profa. Dra. Gisele Wally Braga Colleoni, pelos ensinamentos, pelo estímulo à pesquisa e preciosa ajuda.

À Profa. Dra. Mihoko Yamamoto pela amizade e apoio de todas as horas.

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Ferrari Chauffaille, por seus ensinamentos e ética.

Ao Prof. Dr. Otávio Cesar Carvalho Guimarães Baiocchi, pelo apoio e oportunidade de desenvolver este trabalho.

À Dra. Sandra Vallin Antunes, pelos ensinamentos e disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Carlos Sérgio Chiattonne e à Dra. Ana Clara Virgílio do Nascimento pela colaboração e pela oportunidade de frequentar o ambulatório de coagulação da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Às Profas. Dras. Joyce Maria Annichino-Bizzacchi e Fernanda Loureiro de Andrade Orsi pela colaboração e pela oportunidade de frequentar o Centro de Hematologia e Hemoterapia da FCM da UNICAMP.

Ao Prof. Dr. José Alberto da Silva Duarte e à Dra. Marinez Farana Matos, pelo auxílio técnico e pela oportunidade de frequentar o laboratório de análises clínicas do HCOR.

Ao Prof. Dr. Nestor Schor (*in memoriam*) e à Clara Versolato Razvickas, pelo apoio técnico e precioso acolhimento no laboratório de Imunologia Clínica e Experimental II da disciplina de nefrologia da UNIFESP

Aos meus amigos Christiane Gouvea Pereira e Rodrigo Vaez, pelo apoio e companheirismo.

À Thais Priscila Biassi pela amizade, ajuda imprescindível durante esse estudo.

À Amanda Regina Guimarães de Freitas, pela parceria durante o estudo.

A todos os docentes do Departamento de Oncologia Clínica e Experimental da UNIFESP, pela inestimável contribuição na minha formação profissional.

A todos os residentes, pós-graduandos e amigos de departamento, obrigada pelo agradável convívio.

Aos funcionários da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo, em especial à Madalena, Maria Helena, Dores e Thaís, muito obrigada pela ajuda em todos os momentos.

A todos os pacientes e indivíduos controles que contribuíram para a realização deste trabalho, o meu respeito e gratidão.



O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

Este projeto foi desenvolvido com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - Processo nº 2013/13804-0 e bolsa (doutorado) do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) - Processo nº 141796/2012-0

## Sumário

Dedicatória -----	v
Agradecimentos-----	vi
Lista de figuras -----	xi
Lista de tabelas -----	xii
Lista de abreviaturas -----	xiv
Resumo -----	xvi
1. INTRODUÇÃO -----	1
1.1. Tromboembolismo venoso -----	2
1.2. Fisiopatologia do tromboembolismo venoso -----	2
1.3. Epidemiologia do tromboembolismo venoso -----	3
2. REVISÃO DA LITERATURA -----	6
2.1. Obesidade -----	7
2.2. Epidemiologia da obesidade e impacto na saúde pública mundial -----	8
2.3. Associação entre obesidade e TEV - a evidência através de estudos epidemiológicos -----	9
2.4. Obesidade e TEV – fisiopatologia -----	12
2.4.1. Obesidade e estase venosa -----	12
2.4.2. Obesidade, inflamação e hemostasia -----	12
2.4.3. Leptina -----	14
2.4.4. Adiponectina -----	17
2.4.5. Hipótese de estudo - leptina, adiponectina e risco de TEV -----	20
2.5. OBJETIVOS -----	21
3. MÉTODOS -----	22
3.1. Casuística -----	23

3.2. Aspectos éticos -----	25
3.3. Coleta de dados -----	26
3.4. Avaliação laboratorial -----	29
3.4.1. Hemostasia -----	29
3.4.2. Moléculas de adesão, adiponectina, leptina e <i>PAI-1</i> -----	31
3.4.3. Dosagem de PCR -----	33
3.5. Análise estatística -----	34
4. RESULTADOS -----	38
4.1. População de estudo -----	39
4.2. Associação entre medidas antropométricas de obesidade e risco de um primeiro evento de TEV -----	47
4.3. Relação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina e adiponectina -----	52
4.4. Correlação entre níveis de leptina e adiponectina e níveis de fatores de hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório em indivíduos controles e casos com tromboembolismo venoso -----	56
4.5. Risco de TEV de acordo com os níveis de leptina e adiponectina -----	58
5. DISCUSSÃO -----	61
6. CONCLUSÕES -----	68
7. ANEXOS -----	70
8. REFERÊNCIAS -----	114
Abstract	

## Lista de figuras

Figura 1. Mecanismos associados às trombooses venosa e arterial -----	3
Figura 2. Principais fatores de risco em tromboembolismo venoso -----	4
Figura 3. Prevalência global da obesidade entre adultos maiores de 18 anos, estimativa 2016 -----	9
Figura 4. Risco de tromboembolismo venoso ajustado para a idade, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes, por aumento de 1 desvio padrão (SD) de cada medida antropométrica, em homens e mulheres -----	11
Figura 5. Resumo do desenho de estudo -----	27
Figura 6. Princípio do imunoensaio multiplex aplicado pela tecnologia Luminex -----	32
Figura 7. Fluxograma da seleção da casuística nos ambulatórios de anticoagulação da UNIFESP e da FCMSCSP -----	40
Figura 8. Valores de índice de massa corpórea em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles -----	48
Figura 9. Valores de circunferência abdominal (CA) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles -----	49
Figura 10. Valores de circunferência quadril (CQ) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles -----	49
Figura 11. Valores de relação cintura-quadril (RCQ) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles -----	50
Figura 12. Níveis plasmáticos de leptina em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles -----	53
Figura 13. Níveis plasmáticos de adiponectina em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles -----	53

## Lista de tabelas

Quadro 1. Resumo dos principais efeitos da leptina e da adiponectina na hemostasia e inflamação -----	19
Tabela 1. Características dos pacientes com tromboembolismo venoso -----	42
Tabela 2. Dados demográficos da população de estudo -----	44
Tabela 3. Parâmetros laboratoriais de hemostasia e inflamação sistêmica de baixo grau na população de estudo -----	46
Tabela 4. Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com valores de corte clínicos de medidas antropométricas de obesidade -----	47
Tabela 5. Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com tercís de medidas antropométricas de obesidade -----	51
Tabela 6. Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com medidas antropométricas de obesidade avaliadas como variáveis contínuas -----	52
Tabela 7. Distribuição dos níveis de leptina e de adiponectina de acordo com sexo em controles e pacientes com tromboembolismo venoso -----	54
Tabela 8. Associação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina em indivíduos controles e pacientes com tromboembolismo venoso-----	55
Tabela 9. Associação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina em indivíduos controles e pacientes com tromboembolismo venoso -----	56
Tabela 10. Correlação entre níveis de leptina e adiponectina e níveis de fatores da hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório -----	57
Tabela 11. Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com tercís de leptina e de adiponectina -----	58
Tabela 12. Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com níveis de leptina e de adiponectina, avaliadas como variáveis contínuas -----	59
Tabela 13. Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com tercís da razão entre leptina e adiponectina -----	60

Tabela 14. Características dos candidatos com tromboembolismo venoso elegíveis ao estudo, provenientes dos ambulatórios de anticoagulação da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo .....	113
---	-----

## Lista de abreviaturas

ADP	Adenosina difosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
CA	Circunferência abdominal
CEP	Comitê de ética em pesquisa
CQ	Circunferência quadril
DCV	Doenças cardiovasculares
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EP	Embolia pulmonar
F1+2	Fragmento 1+2 da protrombina
FEU	Unidades equivalentes de fibrinogênio inicial
FT	Fator tecidual
FVIII	Fator VIII
FWW	Fator de von Willebrand
FWW:Ag	Antígeno do fator de von Willebrand
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
<i>ICAM-1</i>	Molécula de adesão intercelular 1
<i>IDF</i>	International diabetes federation
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corpórea
ln	Logaritmo natural
IQ	Intervalo interquartil
n	Número
<i>NO</i>	Óxido nítrico
ob	Gene <i>obese</i> em camundongos
OB	Gene <i>obese</i> em humanos
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
<i>PAI-1</i>	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1

PCR	Proteína C reativa
RCQ	Relação cintura-quadril
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
SPT	Síndrome pós trombótica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TEV	Tromboembolismo venoso
<i>TFPI</i>	Inibidor da via do fator tecidual
<i>TNF-α</i>	Fator de necrose tumoral-α
<i>t-PA</i>	Ativador tecidual do plasminogênio
TRH	Terapia de reposição hormonal
TVP	Trombose venosa profunda
<i>VCAM-1</i>	Molécula de adesão vascular 1



## Resumo

**Introdução:** O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença frequente e associada à considerável morbimortalidade. A associação entre obesidade e TEV é particularmente importante devido ao aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo. O mecanismo pelo qual a obesidade aumenta o risco de TEV é multifatorial, envolvendo provavelmente estase venosa, inflamação de baixo grau, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise. A alteração dos níveis de algumas adipocinas, como leptina e adiponectina, pode ser relevante no mecanismo do TEV, à medida que as mesmas são capazes de influenciar a hemostasia. Estudos que exploram o papel de adipocinas no risco trombótico podem contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia do TEV na obesidade.

**Objetivos:** Investigar o efeito de medidas antropométricas de obesidade (índice de massa corpórea [IMC], circunferência abdominal, circunferência do quadril e relação cintura quadril) e dos níveis de leptina e adiponectina no risco de TEV. Em pacientes e controles, avaliar a associação entre medidas de obesidade e níveis de leptina e adiponectina, e a correlação dos níveis dessas adipocinas com diversos fatores da hemostasia, moléculas de adesão e proteína C reativa (PCR).

**Métodos:** Conduziu-se estudo de caso-controle com 85 pacientes, entre 18-60 anos, com evento único de TEV e 120 controles. Pacientes e controles foram emparelhados consoante sexo e idade ( $\pm 5$  anos).

**Resultados:** As medidas de obesidade associaram-se com o risco de TEV, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão (idade, sexo, etnia, escolaridade e uso de estrogênio). Por exemplo, o  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  aumentou em cerca de 2,5 vezes o risco de TEV (*Odds ratio* 2,33; IC 95% 1,08-5,01) em comparação à referência (IMC 18,5-24,9  $\text{kg/m}^2$ ). Não houve associação entre níveis de leptina ou adiponectina e risco trombótico, quando avaliados como tercís ou variáveis contínuas. As medidas de obesidade associaram-se positivamente com os níveis de leptina e negativamente com os níveis de adiponectina em pacientes e controles. As correlações foram fracas ou ausentes entre os níveis de adipocinas e níveis de fatores da hemostasia, moléculas de adesão e PCR.

**Conclusões:** Conforme esperado, a obesidade associou-se com um aumento do risco de TEV. Não houve contribuição dos níveis de leptina e adiponectina para o risco de TEV. Contudo, os resultados do presente estudo podem servir de base para a condução de estudos prospectivos e com maior tamanho amostral destinados a elucidar o papel das adipocinas no risco de TEV.

## 1. INTRODUÇÃO

---

### **1.1. Tromboembolismo venoso**

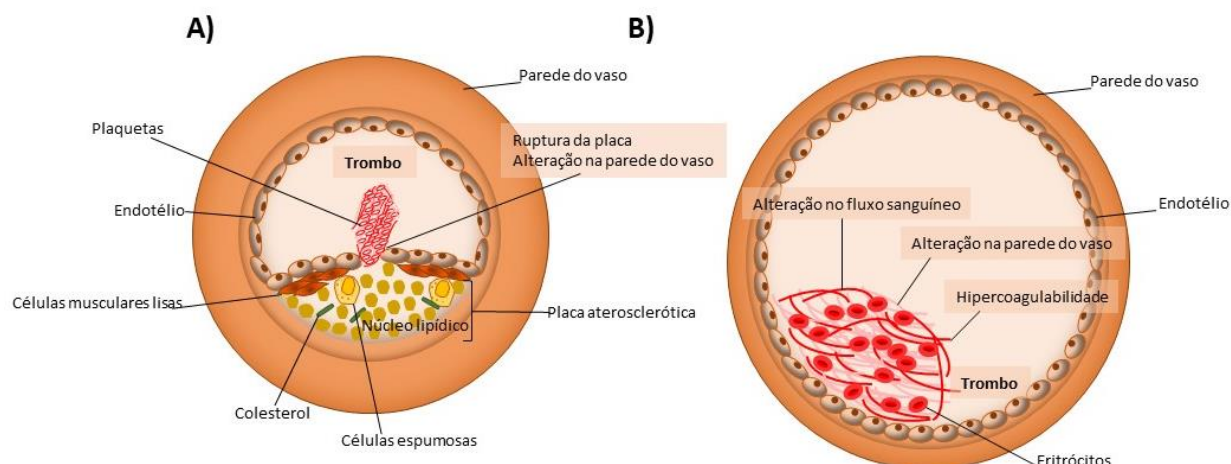
O termo trombose remete à presença de trombo no lúmen de um vaso do sistema circulatório, seja ele venoso ou arterial e que pode obstruir total ou parcialmente seu fluxo. A trombose venosa caracteriza-se pela detecção do trombo em qualquer segmento venoso e é chamada de trombose venosa superficial quando acomete as veias localizadas logo abaixo da pele, o sistema venoso superficial, e de trombose venosa profunda (TVP) quando acomete as veias do sistema venoso profundo.<sup>1</sup> Assim, são diversos os sítios que podem ser acometidos (p.ex., veias dos membros superiores e inferiores, veias esplâncnicas e seios venosos cerebrais) . Para a TVP, o sítio mais acometido é o membro inferior.<sup>1; 2</sup>

Uma das complicações mais temidas da TVP é a embolia pulmonar (EP), causada quando o trombo ou parte dele se desprende de sua origem e migra na circulação até alcançar a artéria pulmonar e/ou seus ramos. A EP e a TVP compõem a condição coletivamente chamada de tromboembolismo venoso (TEV).<sup>2; 3</sup>

### **1.2. Fisiopatologia do tromboembolismo venoso**

O conhecimento fisiopatológico do TEV tem por base uma tríade de fatores relacionados à formação do trombo, denominada tríade de Virchow, por atribuição de seus conceitos ao médico Rudolf Virchow em seus trabalhos sobre trombose no século 19. Os três pilares norteadores e ainda relevantes para o conhecimento da fisiopatologia do TEV são: estase, hipercoagulabilidade e lesão endotelial.<sup>4</sup>

Considera-se classicamente que na trombose arterial predominam as alterações da parede vascular, com formação do trombo após a ruptura da placa aterosclerótica (Figura 1 a.), enquanto que na trombose venosa a formação do trombo ocorre em parede vascular intacta, mas com endotélio por vezes disfuncional, o qual, em conjunto com as alterações do fluxo (estase) e dos componentes do sangue (coagulação) estão implicados na gênese do trombo venoso (Figura 1 b.).<sup>5</sup>



**Figura 1.** Mecanismos associados às trombooses venosa e arterial. a) Trombo arterial – mecanismo primário associado é a ruptura da placa aterosclerótica; b) Trombo venoso – formação do trombo em parede vascular intacta. Adaptado de Mackman N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008; 451: 914-918.

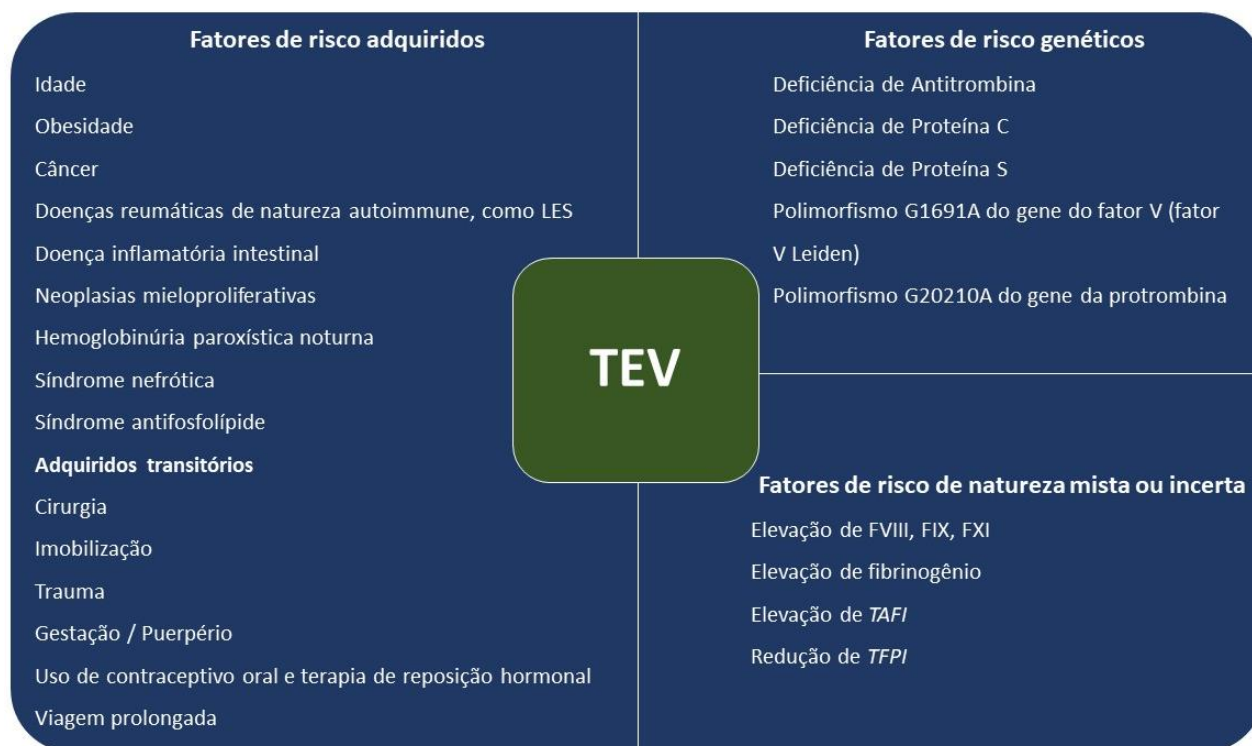
### 1.3. Epidemiologia do tromboembolismo venoso

O TEV é uma condição frequente na população geral, com incidência anual de 1-2 casos para cada 1000 indivíduos e com nítido aumento da incidência com a idade.<sup>6; 7; 8</sup> Apesar dos esforços de prevenção, como a trombopprofilaxia com anticoagulante em situações de risco, a incidência do TEV permaneceu estável nas últimas décadas.<sup>9; 10</sup> Atualmente, o TEV é considerado um problema de saúde pública, com impacto relevante em países de todo espectro econômico, devido à sua relação direta com eventos de morte prematura e com a incapacidade por complicações, como a síndrome pós-trombótica (SPT) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica.<sup>11</sup> A recorrência é outra complicação importante: a incidência cumulativa é de cerca de 30% dos casos em 10 anos após um primeiro evento de TEV.<sup>12; 13; 14</sup>

Além do impacto na mortalidade e qualidade de vida da população, o TEV associa-se a um alto custo econômico para os serviços de saúde. Em estudo populacional que avaliou a diferença do custo médio anual com serviços de saúde em casos com TEV associado à internação por condição clínica aguda em comparação com controles sem TEV, observou-se um gasto médio ajustado 2,5 vezes maior para os casos no período de 5 anos após o evento.<sup>15</sup>

### 1.3.1. Fatores de risco

O TEV é uma doença de natureza multifatorial, resultante da interação de fatores de risco genéticos ou adquiridos.<sup>16; 17</sup> Os fatores de risco genéticos clássicos, os principais fatores adquiridos e aqueles de origem mista (genética e adquirida) ou não totalmente elucidada estão descritos na Figura 2.<sup>16; 17</sup>



**Figura 2.** Principais fatores de risco em tromboembolismo venoso. Abreviações: LES, Lúpus Eritematoso Sistêmico; FVIII, Fator VIII; FIX, Fator IX; FXI, Fator XI; *TAFI*, *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*; TEV, tromboembolismo venoso; *TFPI*, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*.

A associação entre obesidade e aumento do risco de TEV é bem estabelecida na literatura.<sup>18</sup> Sabe-se que a obesidade é reconhecidamente uma condição associada a um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau e que esse estado associa-se com anormalidades da coagulação.<sup>19</sup> Ressalta-se, entretanto, que o mecanismo de desenvolvimento do TEV na obesidade não está totalmente elucidado e provavelmente envolve a coexistência de múltiplas vias fisiopatológicas.<sup>18</sup>

A associação entre obesidade e TEV é particularmente importante devido ao aumento alarmante da prevalência da obesidade em todo o mundo.<sup>20</sup> Um estudo de coorte prospectiva conduzida nos Estados Unidos revelou que a manutenção das taxas de incidência de TEV ao longo de um seguimento de 30 anos foi explicada parcialmente

pelo aumento da prevalência da obesidade. O mesmo estudo estimou que 33% dos casos de TEV considerados idiopáticos poderiam ser atribuídos à obesidade.<sup>9</sup> O TEV, por sua vez, também é uma doença frequente na população geral <sup>6; 7; 8</sup> e que pode resultar em considerável morbidade e mortalidade.<sup>11</sup> O entendimento de seus fatores de risco é etapa fundamental na prevenção da doença. Deste modo, estudos que buscam uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco trombótico são de potencial interesse no cenário científico atual.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

---

## **2.1. Obesidade**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define sobrepeso e obesidade como um acúmulo ou excesso de gordura potencialmente deletérios à saúde.<sup>21</sup> Segundo a OMS, a classificação de sobrepeso e de obesidade é realizada de acordo com o índice de massa corpórea (IMC). Em adultos, um IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> caracteriza sobrepeso e a obesidade é definida através de um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.<sup>21</sup>

### **2.1.1. Metodologia para avaliação da obesidade**

#### **2.1.1.1. Gordura corporal total**

Inicialmente a avaliação de obesidade baseava-se na interpretação subjetiva da aparência do indivíduo e do peso corporal. No entanto, o uso do peso isoladamente para definir gordura corporal total é bastante impreciso, já que o mesmo é proporcional à altura. O IMC, que corresponde ao peso (Kg) dividido pela altura (m) elevada ao quadrado, é uma medida de fácil execução e por esta razão amplamente utilizada para a classificação da obesidade.<sup>22</sup> O IMC, porém, não faz distinção entre massa gorda e massa magra. Ademais, dados da literatura demonstram que complicações da obesidade, como resistência à insulina, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares estão mais associadas à distribuição de gordura do que ao excesso de gordura corporal *per se*.<sup>22</sup>

#### **2.1.1.2. Distribuição da gordura corporal**

A gordura corporal é distribuída em dois compartimentos com diferentes características metabólicas: subcutâneo e visceral. Em particular, o acúmulo de gordura visceral pode associar-se mais frequentemente com distúrbios metabólicos e doenças cardiovasculares.<sup>23; 24</sup> Métodos de imagem, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, são considerados padrão ouro para a avaliação direta da gordura abdominal, diferenciando a gordura subcutânea da visceral.<sup>22; 23</sup> Entretanto estes exames apresentam diversas limitações, como custo elevado, acesso restrito a



depende do peso do indivíduo e exposição à radiação no caso da tomografia computadorizada.<sup>22</sup>

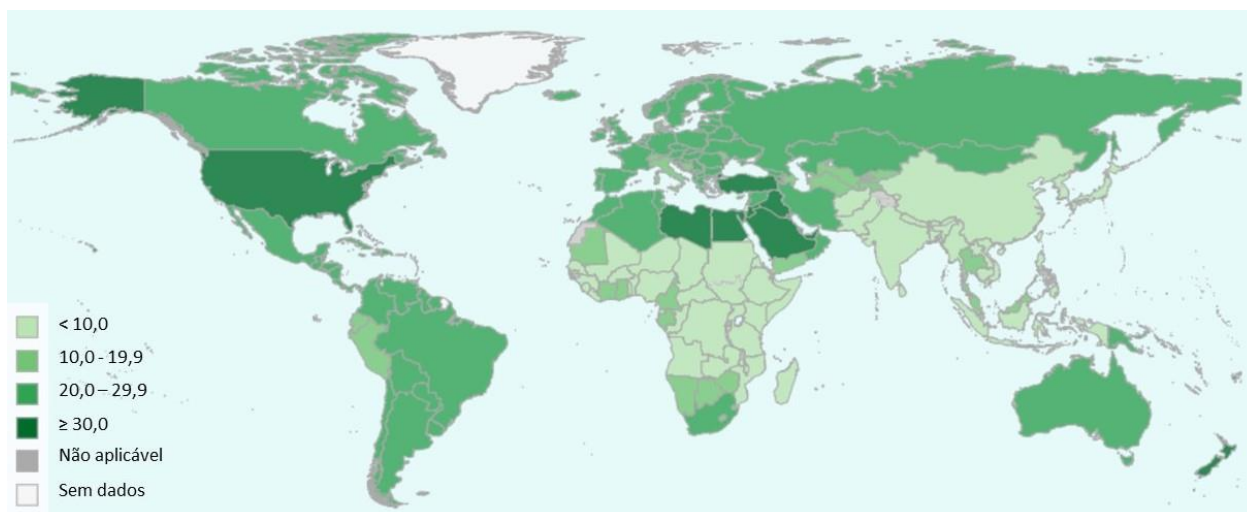
Desta forma, métodos de avaliação indireta de distribuição da gordura corporal apresentam maior potencial de uso na prática clínica. Dentre eles destacam-se a medida da circunferência abdominal (CA), a medida da circunferência do quadril (CQ) e a relação entre CA e CQ, denominada de relação cintura-quadril (RCQ).<sup>22</sup>

A CA correlaciona-se com a obesidade abdominal avaliada por meio de tomografia computadorizada, inclusive com o nível de gordura visceral.<sup>25</sup> Embora se considere que a CQ represente basicamente gordura subcutânea,<sup>23; 26</sup> a RCQ mostra correlação positiva com a gordura intra-abdominal avaliada por método de imagem, ou seja, uma RCQ elevada associa-se com o aumento da proporção de gordura intra-abdominal.<sup>23; 26</sup>

## **2.2. Epidemiologia da obesidade e impacto na saúde pública mundial**

A prevalência da obesidade está aumentando de forma alarmante, tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento e atualmente é considerada uma pandemia.<sup>20; 21; 27</sup> Segundo dados da OMS, a prevalência global da obesidade praticamente triplicou em 4 décadas (1975 a 2016). A estimativa é de que em 2016 cerca de 1,9 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso (prevalência de 39% para homens e 40% para mulheres) e destes cerca de 650 milhões eram obesos (prevalência de 11% para homens e 15% para mulheres). O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes foi ainda mais impactante nas últimas décadas. Por exemplo, na faixa etária de 5 a 19 anos, a prevalência que era de 4% em 1975, aumentou para 18% em 2016.<sup>21</sup>

A Figura 3 mostra a prevalência global da obesidade em adultos de acordo com a OMS.



**Figura 3.** Prevalência global da obesidade entre adultos maiores de 18 anos, estimativa 2016. Adaptação de **World Health Organization (WHO)**, [http://gamapserver.who.int/gho/interactive\\_charts/ncd/risk\\_factors/obesity/atlas.html](http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/risk_factors/obesity/atlas.html), acesso em 14/01/2019.

No Brasil, a obesidade segue a mesma tendência mundial. Segundo dados divulgados pelo Ministério da Saúde, em 2016 pouco mais da metade da população brasileira acima de 18 anos estava com excesso de peso (53,8%).<sup>28</sup> Ademais, em um período de 10 anos (2006 a 2016) as taxas de obesidade cresceram de 11,8% para 18,9% na mesma população.<sup>28</sup> Em estudo de caso-controle em TEV realizado em nosso serviço entre 2007 e 2009, o qual envolveu 131 controles provenientes da população urbana da cidade de São Paulo, 56% apresentavam IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> e 19% eram obesos.<sup>29</sup>

A obesidade é fator de risco maior para diversas doenças crônicas não comunicáveis, como diabetes tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, doenças músculo esqueléticas de caráter degenerativo, como osteoartrite, e alguns tipos de câncer, como câncer de cólon, endométrio, mama, ovário, próstata, rim, fígado e vesícula biliar.<sup>20; 21;</sup>

<sup>30</sup> A obesidade é também apontada como fator de risco para mortalidade precoce.<sup>21; 31</sup>

### **2.3. Associação entre obesidade e TEV - a evidência através de estudos epidemiológicos**

Uma das primeiras publicações acerca da associação entre obesidade e TEV data de 1927, quando Snell mostrou uma maior frequência de EP pós-operatória fatal entre obesos, identificados através do peso corporal, quando comparados à uma população controle, submetidos à autópsia.<sup>32</sup>

Ao longo dos anos, vários autores identificaram associação positiva entre obesidade e TEV, destacando-se particularmente dois grandes estudos prospectivos nas décadas de 1980 e 1990: *Framingham* e *Nurses' Health Study*. Em 1983, os autores do estudo de *Framingham* observaram que mulheres com EP fatal tinham pesos mais elevados quando comparadas às mulheres que faleceram por outras causas. Em 1997, em coorte prospectiva envolvendo apenas mulheres (*Nurses' Health Study*), a obesidade, agora já definida através do IMC, comportou-se como um fator de risco independente para EP.<sup>33;</sup>

<sup>34</sup> A maioria dos estudos observacionais conduzidos nas últimas duas décadas têm demonstrado que obesos possuem um risco de 2 a 3 vezes maior de desenvolverem TEV quando comparados a indivíduos com IMC normal.<sup>18</sup>

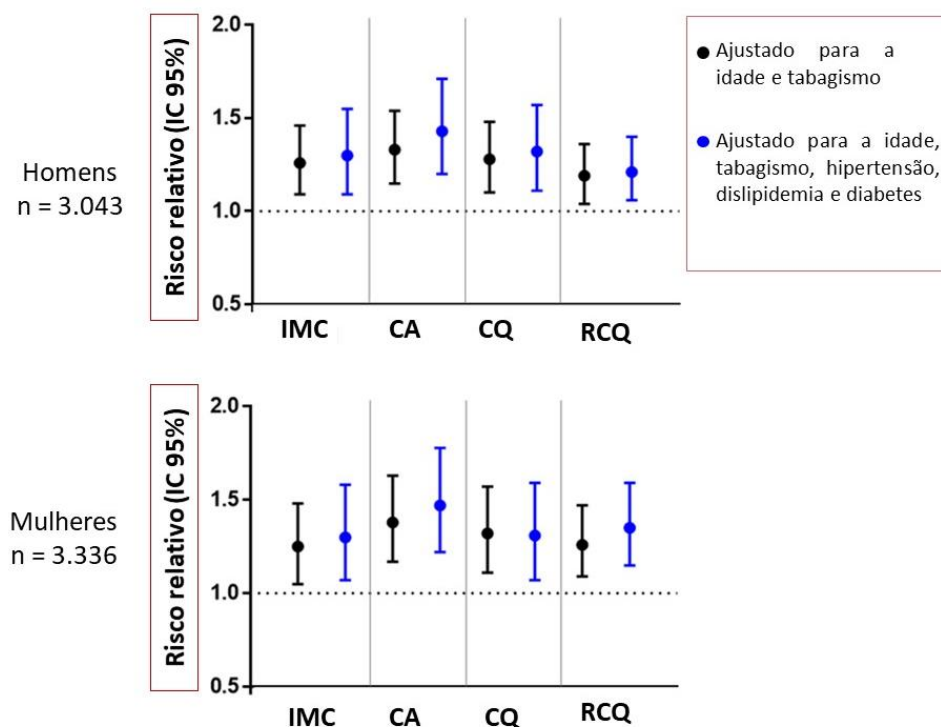
Além do peso e IMC, outros parâmetros antropométricos foram já amplamente investigados no TEV. Em várias coortes prospectivas, observou-se associação positiva entre diversas medidas antropométricas de obesidade (IMC, CA, CQ e RCQ) e risco futuro de TEV, mesmo em modelos estatísticos multivariados ajustados para fatores de risco clássicos de doença aterosclerótica, como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia.<sup>35; 36; 37; 38; 39; 40</sup> Enquanto na doença aterosclerótica, a obesidade central é uns dos principais preditores de risco,<sup>41</sup> no TEV, medidas que refletem tanto a obesidade central (CA e RCQ) como a periférica (CQ) associam-se de forma consistente ao risco futuro de TEV.<sup>36; 37; 40</sup> A CQ apresentou-se como um fator de risco relevante especialmente nas mulheres,<sup>18</sup> sendo que tal fato provavelmente está relacionado com o padrão de distribuição de gordura corporal. O depósito de gordura em homens é predominantemente abdominal, enquanto nas mulheres, o depósito ocorre predominantemente na região do quadril.<sup>18</sup>

Enquanto a associação entre TEV e obesidade tem-se mostrado robusta ao longo do tempo, a associação entre TEV e os fatores de risco clássicos de doença aterosclerótica tem-se mostrado bastante controversa.<sup>42; 43; 44; 45; 46; 47</sup> Em metanálise envolvendo nove estudos prospectivos com amostragem de 244.865 participantes, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes não se associariam ao risco futuro de TEV após ajuste das estimativas de risco para idade, sexo e IMC.<sup>48</sup>

Em resumo, dados da literatura indicam que a relação entre obesidade e TEV não parece ser explicada por fatores de risco clássicos de doença aterosclerótica associados à obesidade (hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia).<sup>40</sup> Conforme demonstrado na

Figura 4, as estimativas de risco associadas a diversas medidas antropométricas de obesidade essencialmente não se modificam após ajustes para tais fatores. É interessante que em estudo prospectivo envolvendo a coorte de Tromsø, o ganho de peso durante o seguimento associou-se a um maior risco de TEV, sugerindo que o ganho de peso *per se* possa influenciar o risco trombótico.<sup>49</sup>

É importante pontuar que os estudos que avaliam a associação entre obesidade e TEV são, em sua grande maioria, de natureza observacional, ou seja, propensos à influência de fatores de confusão residuais. Estudos que utilizam Randomização Mendeliana têm auxiliado na inferência de causalidade, pois as variantes genéticas habitualmente não sofrem interferências de fatores de confusão. No contexto da avaliação do papel da obesidade no TEV, estudos que utilizaram Randomização Mendeliana observaram que um IMC elevado em decorrência de fatores genéticos está associado a um risco maior de TEV, reforçando, portanto, a existência de uma provável relação causal entre obesidade e TEV.<sup>50; 51; 52</sup>



**Figura 4.** Risco de tromboembolismo venoso ajustado para a idade, tabagismo, hipertensão, dislipidemia e diabetes, por aumento de 1 desvio padrão (SD) de cada medida antropométrica, em homens e mulheres. Abreviações: IC95%, intervalo de confiança de 95%; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; CQ, circunferência quadril; RCQ, relação cintura quadril. Adaptado de Horvei LD *et al.* Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction. *Eur J Epidemiol*, 2014.

## **2.4. Obesidade e TEV – fisiopatologia**

### **2.4.1. Obesidade e estase venosa**

O mecanismo pelo qual a obesidade aumenta o risco de TEV é provavelmente multifatorial e ainda não totalmente estabelecido. Sabe-se que a obesidade parece afetar as propriedades da hemodinâmica venosa dos membros inferiores. O aumento da estase venosa e redução da velocidade do fluxo venoso são identificados como consequências prováveis do aumento da pressão intra-abdominal na obesidade.<sup>53; 54</sup>

### **2.4.2. Obesidade, inflamação e hemostasia**

Os mecanismos que contribuem para o aumento do risco de TEV na obesidade não devem se restringir às alterações hemodinâmicas do fluxo sanguíneo. O tecido adiposo, além de sua função de estoque de energia, é metabolicamente ativo e secreta proteínas que participam da regulação de diversas funções biológicas,<sup>24; 55</sup> as quais recebem a designação de adipocinas.<sup>56</sup> Embora tenham sido descritas diversas funções para estas adipocinas<sup>57; 58</sup> dar-se-á ênfase àquelas que potencialmente podem influenciar de forma direta ou indireta a fisiopatologia do TEV, seja por meio da indução da coagulação e da resposta inflamatória ou da inibição da fibrinólise, como citocinas pró-inflamatórias, fator tecidual (FT), inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (*PAI-1*), leptina e adiponectina.  
19; 59

A hemostasia e a inflamação possuem uma relação bidirecional, na qual a inflamação pode ativar a coagulação e esta, por sua vez, é capaz de influenciar a resposta inflamatória.<sup>60; 61</sup> Conforme previamente pontuado, a obesidade caracteriza-se por um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, e a inflamação é de natureza crônica e de baixo grau.<sup>19; 59; 62; 63</sup>

O adipócito expressa citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina (IL)-6.<sup>62; 64</sup> A IL-6, por sua vez, é um dos principais indutores da produção hepática de proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e o fibrinogênio.<sup>65</sup> No tecido adiposo há também infiltração de macrófagos e de outras células do sistema imune, que contribuem para a inflamação.<sup>64; 66</sup> Níveis circulantes de

marcadores inflamatórios podem elevar-se na obesidade, refletindo o estado de inflamação sistêmica. <sup>19; 62; 67</sup>

Na obesidade são descritas alterações em todos os componentes da hemostasia, incluindo plaquetas, endotélio, coagulação e fibrinólise. <sup>63</sup> O endotélio normalmente possui um fenótipo antitrombótico e anti-inflamatório. <sup>68</sup> Contudo, estímulos inflamatórios podem ativá-lo, levando-o a expressar em sua superfície moléculas de adesão, como as selectinas, molécula de adesão intercelular 1 (*ICAM-1*) e molécula de adesão vascular 1 (*VCAM-1*), as quais estão envolvidas na adesão e migração leucocitária. <sup>68; 69; 70</sup> O fator de von Willebrand (FVW) é também uma molécula de adesão que promove a adesão e agregação plaquetária e o transporte de fator VIII (FVIII). As formas solúveis circulantes de p-selectina, <sup>69; 71</sup> e-selectina, <sup>69; 70</sup> *ICAM-1*, <sup>69; 70; 71</sup> e *VCAM-1*, <sup>69; 70; 71; 72</sup> bem como o FVW <sup>70; 72; 73; 74</sup> podem elevar-se na obesidade, refletindo um quadro de disfunção endotelial.

O adipócito também expressa FT, <sup>63</sup> considerado o principal indutor da cascata da coagulação *in vivo*. Além do aumento do nível plasmático de FT, os níveis plasmáticos de outros fatores da coagulação, como VII, VIII e fibrinogênio, podem encontrar-se elevados na obesidade. <sup>59; 61; 63; 75; 76</sup> Com relação ao estado de hipofibrinólise descrito na obesidade, sabe-se que o *PAI-1*, um dos principais inibidores da fibrinólise, é expresso pelo adipócito e seus níveis estão aumentados na obesidade. <sup>72; 73; 75</sup>

O estado pró-trombótico da obesidade é também refletido pela elevação dos níveis do fragmento 1 + 2 da protrombina (F1+2), <sup>74; 77; 78</sup> marcador de geração de trombina *in vivo*, e pela maior capacidade de geração de trombina *in vitro*. <sup>61; 78; 79</sup> Na obesidade demonstrou-se ainda a elevação do dímero-D, <sup>73; 79</sup> que é um marcador de fibrinólise *in vivo*, formado pela degradação da fibrina pela plasmina, cuja elevação deve espelhar uma resposta do sistema fibrinolítico frente à maior geração de trombina e de fibrina.

Algumas das alterações da hemostasia na obesidade foram apontadas como fatores de risco para TEV, como a elevação dos níveis de fibrinogênio, <sup>80</sup> FVIII, <sup>80; 81; 82</sup> FVW <sup>81; 82</sup> e de p-selectina. <sup>83; 84; 85</sup> Embora a associação entre *PAI-1* e TEV seja controversa, <sup>86</sup> a literatura mais recente tem apontado a hipofibrinólise e particularmente a elevação dos níveis de *PAI-1* como fatores de risco de TEV. <sup>87</sup>

Dentre as adipocinas específicas, a leptina e a adiponectina serão descritas mais detalhadamente a seguir, pelo potencial de influenciarem a fisiopatologia do TEV. <sup>19</sup>

### 2.4.3. Leptina

As investigações relacionadas à leptina começaram a ser desenvolvidas ainda na década de 1960. Os estudos iniciais em modelos murinos sugeriam a existência de uma substância no sangue capaz de modular o fenótipo da obesidade.<sup>88</sup> Entretanto, somente em 1994 foi possível identificar o gene *obese* (*ob*) em camundongos e seu homólogo humano (*OB*), bem como a proteína traduzida,<sup>89</sup> posteriormente denominada leptina.<sup>90</sup>

A leptina é uma proteína composta por 167 resíduos de aminoácidos<sup>57</sup> com expressão predominante no tecido adiposo e em menor grau em outros locais, como placenta e coração,<sup>91</sup> estômago,<sup>92</sup> epitélio mamário,<sup>93</sup> mucosa oral e glândulas salivares.<sup>94</sup>

Os receptores da leptina têm distribuição ubíqua, expressando-se no próprio tecido adiposo, plexo coroide e hipotálamo, fígado, coração, rim, pulmão, músculo esquelético, baço,<sup>95</sup> pâncreas<sup>96</sup> e placenta.<sup>97</sup> Ressalta-se que foi também demonstrada a expressão dos receptores em células endoteliais,<sup>98</sup> leucócitos como neutrófilos e monócitos<sup>99</sup> e em plaquetas.<sup>100</sup>

Embora os receptores da leptina no hipotálamo estejam envolvidos na redução da ingesta alimentar, ao promoverem saciedade, e na regulação do gasto energético, dados da literatura mostram haver relação entre níveis de leptina e quantidade de tecido adiposo.<sup>101</sup> É interessante observar que em humanos o nível da leptina sérica é significativamente maior entre obesos comparados aos indivíduos não obesos, o que indicaria resistência aos efeitos da leptina em obesos.<sup>102 57</sup>

Além da obesidade, os níveis de leptina variam com o sexo, sendo maior em mulheres quando comparados aos homens na mesma faixa etária.<sup>102; 103; 104</sup> Os níveis plasmáticos de leptina também apresentam ritmo de variação diurna, com aumento de seus níveis a partir das 23:00 horas e pico às 02:00 horas da manhã.<sup>104; 105</sup>

Como já mencionado, a leptina atua primordialmente como regulador da homeostase energética. No entanto, ela também atua em diversas outras vias, como aquelas relacionadas à função neuroendócrina e imune, à sensibilidade à insulina, à inflamação e à hemostasia.<sup>57; 106; 107</sup> Com relação à inflamação, *in vitro* a leptina aumenta a atividade fagocítica de macrófagos e a produção de citocinas pró-inflamatórias por estas células,<sup>108</sup> estimula a quimiotaxia de neutrófilos<sup>57</sup> e regula a diferenciação de linfócito T auxiliar tipo 1.<sup>109</sup>

### *Leptina e hemostasia*

No que diz respeito à hemostasia, a leptina mostrou-se capaz de favorecer um estado pró-trombótico.<sup>19; 107</sup> Ela está relacionada a um quadro de disfunção endotelial ao promover o aumento da expressão endotelial de PCR<sup>110</sup> e a diminuição da produção endotelial de óxido nítrico.<sup>111</sup> *In vitro*, a leptina também influencia a função plaquetária ao promover de forma dose-dependente a agregação na presença de adenosina difosfato (ADP).<sup>100</sup>

Além de seus efeitos na função endotelial e na ativação plaquetária, estudos *in vitro* mostram que a leptina pode potencialmente influenciar a coagulação ao estimular a expressão do FT.<sup>76; 99</sup> Por exemplo, Rafail S *et al.* demonstraram que a leptina influenciou positivamente em neutrófilos e monócitos a expressão de FT, avaliada através da quantificação do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) e da realização de testes imunocitoquímicos. Nesse estudo também foi realizada a avaliação do FT funcional, através da mensuração do tempo de protrombina modificado.<sup>99</sup>

A leptina também está relacionada com a hipofibrinólise. Estudos clínicos envolvendo indivíduos saudáveis observaram que os níveis de leptina correlacionaram-se positivamente com os níveis de *PAI-1*<sup>112; 113; 114; 115</sup> e negativamente com o ativador tecidual do plasminogênio (*tissue plasminogen activator - t-PA*).<sup>113; 114; 115</sup> *In vitro*, a leptina promoveu a expressão de *PAI-1* em células endoteliais de artérias coronarianas humanas.<sup>116</sup>

### *Leptina e trombose*

Estudos em modelos murinos mostraram que, após lesão arterial, os camundongos deficientes em leptina (ob/ob) apresentavam tempos mais prolongados para a oclusão arterial e maior instabilidade do trombo formado; foi interessante notar que essas características não foram observadas nos modelos submetidos à aplicação de leptina intraperitoneal antes da injúria arterial.<sup>117</sup> Esse achado foi corroborado posteriormente com a observação de que a inibição de leptina através da injeção de anticorpo neutralizante resulta em efeito protetor contra trombose arterial e também venosa. Com efeito, ao bloquear a leptina há aumento do tempo de oclusão arterial e menor frequência de embolização. A inibição da leptina, através da injeção do anticorpo específico,



proporcionou um efeito protetor significativo para tromboembolismo pulmonar letal provocado por infusão de composto contendo colágeno e epinefrina em camundongos selvagens, com achados semelhantes em camundongos deficientes de leptina.<sup>118</sup>

Parte da literatura aponta para uma associação entre concentração sérica de leptina e risco cardiovascular.<sup>119</sup> Em metanálise envolvendo 8 estudos prospectivos com um total de 1335 casos e 3407 controles, houve associação entre níveis elevados de leptina e doença coronariana, a qual foi parcialmente atenuada após ajuste para fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, tabagismo e hipertensão arterial.<sup>120</sup> É interessante notar que em estudo norte americano envolvendo 6239 indivíduos, o aumento do nível de leptina associou-se à ocorrência de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) independentemente da presença de fatores de risco cardiovascular, incluindo a obesidade.<sup>121</sup> Os dados, entretanto, não são uniformes. Por exemplo, no estudo conduzido por Welsh *et al.* os níveis de leptina não tiveram impacto significativo no risco de doença cardiovascular em uma população com idade superior 70 anos.<sup>122</sup>

Com relação à doença vascular venosa, houve associação entre os níveis de leptina e insuficiência venosa periférica em estudo de caso-controle americano, envolvendo 2408 participantes.<sup>123</sup> Alguns estudos têm avaliado o comportamento da leptina no contexto do TEV. No que diz respeito às complicações após o TEV, os níveis de leptina avaliados no evento agudo associaram-se a um aumento de mortalidade e de complicações cardiovasculares futuras, independentemente do IMC e sexo em estudo de coorte alemã que envolveu 264 casos de EP.<sup>124</sup> Já em estudo prospectivo polonês, o nível aumentado de leptina, avaliada 3 meses após o primeiro evento de TVP, comportou-se como preditor independente para SPT.<sup>125</sup>

Os níveis de leptina também foram estudados em uma população de 203 pacientes portadores de osteoartrite submetidos à cirurgia ortopédica. Nesse estudo chinês, o aumento do nível de leptina se relacionou com maior risco de desenvolver TVP no pós-operatório, mesmo após ajustes para potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, IMC, hipertensão, diabetes e duração da cirurgia.<sup>126</sup> O estudo anteriormente mencionado envolve população altamente selecionada (pacientes com osteoartrite e de etnia asiática), permanecendo, portanto, incerto o impacto dos níveis de leptina no risco de um primeiro evento de TEV.

#### 2.4.4. Adiponectina

Durante a década de 1990, pesquisas conduzidas por 4 grupos independentes resultaram na caracterização do ácido desoxirribonucleico (DNA) e no isolamento da proteína que foi posteriormente denominada adiponectina.<sup>127; 128; 129; 130</sup> A adiponectina é uma proteína composta por 224 resíduos de aminoácidos, expressa em adipócitos e em humanos seu gene codificador localiza-se no cromossomo 3 (3q27).<sup>127</sup>

Ao contrário de outras adipocinas, a adiponectina possui efeitos anti-inflamatórios além de contribuir com o aumento da sensibilidade à insulina, exercendo assim, potencial efeito protetor contra diabetes e trombose.<sup>107</sup>

Os receptores da adiponectina são encontrados no músculo esquelético, fígado e pâncreas, nas células endoteliais, musculares lisas do vaso, macrófagos e plaquetas.<sup>131; 132; 133</sup> Os níveis plasmáticos de adiponectina são maiores em mulheres<sup>134; 135</sup> e encontram-se diminuídos em obesos em comparação aos não obesos, comportamento que difere da maior parte das outras adipocinas.<sup>134; 135; 136; 137</sup> Com efeito, Hotta *et al.* demonstraram que a perda ponderal se relacionou com aumento dos níveis de adiponectina.<sup>138</sup>

No metabolismo, a adiponectina estimula a oxidação de ácidos graxos livres pelo tecido muscular<sup>131; 139</sup> e está associada ao aumento da sensibilidade à insulina, já que é capaz de estimular a utilização de glicose pelo fígado e tecido muscular, além de inibir a gliconeogênese hepática.<sup>131; 139; 140</sup> Com relação à sua atividade anti-inflamatória, *in vitro* a adiponectina inibe a atividade fagocítica de macrófagos<sup>141</sup> e a expressão de IL-8 em células endoteliais<sup>142</sup> e de TNF- $\alpha$  em macrófagos,<sup>141</sup> bem como estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias por monócitos.<sup>143</sup>

#### *Adiponectina e hemostasia*

Ao contrário da leptina, a adiponectina promove a diminuição da agregação plaquetária em camundongos.<sup>133</sup> Em humanos, porém, os resultados ainda são controversos. Enquanto Elbatarny *et al.* não observaram influência da adiponectina na agregação ou ativação plaquetária,<sup>144</sup> Restituto *et al.* demonstraram tanto *in vivo* como *in vitro* inibição da agregação plaquetária.<sup>145</sup>

A adiponectina atua como modulador endógeno da função endotelial ao promover a vasodilatação pela indução da produção de óxido nítrico (NO).<sup>146</sup> Ademais, estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a adiponectina exerce papel protetor no *stress* oxidativo endotelial e na prevenção da ativação endotelial, com inibição da expressão de moléculas de adesão.<sup>132; 147; 148</sup> O efeito vasculoprotetor também se mostra pela sua relação com o mecanismo de reparo endotelial, por meio da indução da proliferação e diferenciação de células progenitoras endoteliais<sup>132; 149</sup> e da redução da proliferação e migração das células da musculatura lisa do vaso.<sup>132; 149; 150</sup> A adiponectina também favorece a proteção vascular por meio de outros mecanismos, como, por exemplo, a redução da migração e adesão leucocitária<sup>132; 148; 151</sup> e a supressão da transformação de macrófagos em células espumosas.<sup>152</sup>

A cascata da coagulação também parece sofrer influência da adiponectina. O tratamento com adiponectina em macrófagos humanos estimulados suprimiu a expressão do RNAm e, conseqüentemente, diminuiu a produção do FT.<sup>153</sup> O efeito de redução do potencial trombogênico pela adiponectina também foi demonstrada por Chen *et al.*. Nesse estudo, a adiponectina inibiu a expressão e a atividade do FT e promoveu a expressão do inibidor da via do fator tecidual (*TFPI*) em células endoteliais humanas.<sup>154</sup>

### *Adiponectina e trombose*

Okamoto *et al.* demonstraram em modelo animal que níveis elevados de adiponectina estão relacionados à supressão da progressão de lesões ateroscleróticas.<sup>150</sup> O efeito antitrombótico relacionado à adiponectina também já foi investigado, mostrando que a sua deficiência está relacionada com uma formação mais acelerada do trombo após lesão arterial em camundongos. Ademais, a suplementação de adiponectina mediada por adenovírus diminuiu a formação do trombo mesmo em camundongos selvagens.<sup>133</sup>

O primeiro estudo clínico que relacionou o nível de adiponectina com doença cardiovascular foi publicado por Ouchi *et al.* em 1999. Nesse estudo de caso-controle, observou-se que os níveis de adiponectina se associavam de forma negativa com doença coronariana, postulando-se um efeito protetor para eventos cardiovasculares.<sup>148</sup> Posteriormente, em metanálise que compilou 7 estudos prospectivos, envolvendo 1313 pacientes com doença coronariana e 2954 indivíduos sem doença coronariana, evidenciou-se uma associação moderada e negativa com os níveis de adiponectina.<sup>155</sup>

No entanto, os dados existentes na literatura não são homogêneos no que se refere à associação entre adiponectina e DCV, como exemplificaram Soderbeg *et al.*, que, em estudo prospectivo, não detectaram relação entre os níveis de adiponectina e evento cardiovascular recorrente.<sup>156</sup>

Com relação à doença venosa, não houve associação entre adiponectina e insuficiência venosa periférica em estudo de caso-controle americano, envolvendo 2408 participantes.<sup>123</sup> Existem poucos estudos que avaliaram a adiponectina no TEV. Em estudo de caso-controle americano, não houve diferença significativa no nível de adiponectina entre 107 casos com TEV e 82 controles.<sup>157</sup> Em estudo dinamarquês, a adiponectina foi avaliada em pacientes com suspeita de EP na admissão hospitalar. Não houve diferença em seus níveis entre os 28 casos com EP e os 41 que não confirmaram o diagnóstico.<sup>158</sup>

No Quadro 1 estão resumidos os principais efeitos da leptina e da adiponectina na hemostasia e inflamação, que favorecem um estado pró-trombótico e antitrombótico, respectivamente.

**Quadro 1.** Resumo dos principais efeitos da leptina e da adiponectina na hemostasia e inflamação

Leptina	Efeitos pró-trombóticos
↑ níveis na obesidade	↑ Expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , em monócitos <sup>108</sup> ↑ Expressão de FT em monócitos e neutrófilos <sup>99</sup> ↑ Expressão de PAI-1 em células endoteliais <sup>116</sup>
Adiponectina	Efeitos antitrombóticos
↓ níveis na obesidade	↑ Expressão de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, em monócitos <sup>143</sup> ↓ Expressão de moléculas de adesão em células endoteliais <sup>148</sup> ↓ Expressão de FT em monócitos e células endoteliais. <sup>153; 154</sup> ↑ Expressão de TFPI em células endoteliais <sup>154</sup>

Abreviações: IL, interleucina; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; FT, fator tecidual; PAI-1, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1; TFPI, inibidor da via do fator tecidual.

#### **2.4.5. Hipótese de estudo - leptina, adiponectina e risco de TEV**

A associação entre obesidade e TEV já é bem estabelecida na literatura, no entanto, os mecanismos pelos quais a obesidade aumenta o risco de TEV parecem ser múltiplos e pouco elucidados.

Conforme já pontuado previamente, a literatura é consideravelmente escassa em estudos que avaliam a associação dos níveis de leptina e adiponectina com o risco de TEV. O mesmo se aplica quando se refere à associação das referidas adipocinas com medidas antropométricas de obesidade, fatores da hemostasia, moléculas de adesão e marcador de inflamação de baixo grau em indivíduos com e sem TEV provenientes da mesma população de estudo. Cabe ressaltar que os níveis de leptina e adiponectina possuem robusta correlação com o IMC, além de sabidamente influenciarem a inflamação e a hemostasia. Desta forma, tendo em vista a associação entre adipocinas e hemostasia, os estudos que exploram o papel das adipocinas no risco trombótico podem contribuir para um melhor entendimento da fisiopatologia do TEV na obesidade.

A principal hipótese que norteou a realização desta pesquisa foi a de que não somente a obesidade, mas os níveis de adipocinas (leptina e adiponectina) estão associados ao TEV. A fim de testar a presente hipótese, foi idealizado e conduzido um estudo de caso-controle em TEV.

## **2.5. OBJETIVOS**

### **2.5.1. Geral:**

Investigar a associação entre obesidade e TEV, bem como os potenciais mecanismos envolvidos nesta associação.

### **2.5.2. Específicos:**

**2.5.2.1.** Investigar a associação entre medidas antropométricas de obesidade, como IMC, CA, CQ e RCQ, e risco de um primeiro evento de TEV.

**2.5.2.2.** Investigar a associação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis plasmáticos de adipocinas (leptina e adiponectina).

**2.5.2.3.** Investigar a correlação entre níveis plasmáticos de adipocinas (leptina e adiponectina) e níveis de fatores de coagulação com comportamento de proteína de fase aguda (fibrinogênio; FVIII; FVW), *PAI-1* e marcadores de geração de trombina (F1+2), fibrinólise (dímero-D), disfunção endotelial (p-selectina; *ICAM-1*; *VCAM-1*) e inflamação sistêmica de baixo grau (PCR) em indivíduos controles e pacientes com TEV.

**2.5.2.4.** Investigar a associação entre adipocinas (leptina e adiponectina) e risco de um primeiro evento de TEV.

### 3. MÉTODOS

---

### **3.1. Casuística**

A população de estudo foi proveniente de 3 centros: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP), Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM da UNICAMP).

#### **3.1.1. Pacientes**

O grupo incluiu pacientes com primeiro evento de TEV que foram admitidos no ambulatório de coagulação do Hospital São Paulo, EPM-UNIFESP (Disciplina de Hematologia e Hemoterapia) durante o período de 09/2012 a 09/2015, e nos ambulatórios de coagulação da FCMSCSP (Disciplina de Oncologia e Hematologia) e do Centro de Hematologia e Hemoterapia da FCM da UNICAMP (Disciplina de Hematologia) durante o período de 03/2014 a 04/2015.

#### *Crítérios de inclusão e de exclusão*

**3.1.1.1.** Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 60 anos, sem parentesco biológico entre si e com capacidade de entendimento do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

**3.1.1.2.** Foram incluídos somente pacientes com um primeiro evento de TVP de membros inferiores e/ou de EP, cujo diagnóstico tenha sido confirmado por métodos objetivos, conforme detalhado abaixo (item 3.1.1.5). A inclusão no estudo ocorreu no mínimo 6 meses e preferencialmente até 12 meses após o evento

**3.1.1.3.** Foram excluídos pacientes com antecedente pessoal conhecido de trombose arterial (p.ex., infarto agudo do miocárdio, AVC isquêmico e oclusão arterial aguda), insuficiência renal crônica em tratamento dialítico, síndrome nefrótica, câncer em atividade ou cujo diagnóstico tenha ocorrido há menos de 5 anos da data do evento trombótico, doença de caráter inflamatório sistêmico em atividade (p.ex., lúpus eritematoso sistêmico, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, artrite reumatoide,



vasculites) e doença associada a distúrbio imunorregulatório (p.ex., síndrome de imunodeficiência adquirida).

**3.1.1.4.** Foram excluídas pacientes grávidas ou em puerpério (até 6 semanas após o parto) no momento da inclusão na pesquisa.

Cabe ressaltar que no período entre 09/2012 e 11/2014 houve o recrutamento apenas de pacientes que estavam fora de tratamento com anticoagulante há pelo menos 1 mês. A partir de 11/2014 foram recrutados e incluídos também pacientes em anticoagulação.

#### **3.1.1.5. Diagnóstico e fatores de risco clássicos de TEV**

O diagnóstico de TVP se deu através de ultrassonografia com doppler venoso e/ou tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução e para EP através de tomografia computadorizada helicoidal de alta resolução do tórax.

Com relação à localização para a TVP de membro inferior, classificou-se em TVP distal quando o acometimento ocorreu apenas nas veias profundas da panturrilha e TVP proximal quando detectou-se trombose em pelo menos 1 dos seguintes vasos: v. poplítea, v. femural superficial, v. femural profunda, v. femural comum e v. ilíaca.<sup>14</sup>

A TVP de membro inferior e/ou EP foram definidas como provocada na presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco transitórios: trauma, cirurgia, imobilização (hospitalização ou repouso domiciliar), gesso ou tala imobilizadora em membro inferior nos três meses antecedentes ao diagnóstico; gravidez e puerpério (até 6 semanas após o parto) ; viagens de longa distância (duração de pelo menos 4 horas ininterruptas) nos dois meses antecedentes ao diagnóstico e uso de estrogênio até pelo menos 30 dias do diagnóstico.<sup>159; 160</sup>

#### **3.1.2. Indivíduos controles**

Os indivíduos controles foram recrutados entre amigos, vizinhos e cônjuges de pacientes dos ambulatórios do Hospital São Paulo da EPM-UNIFESP, da FCMSCSP e do Centro de Hematologia e Hemoterapia da FCM da UNICAMP.

### *Critérios de inclusão e de exclusão*

**3.1.2.1.** Foram incluídos indivíduos com idade entre 18 e 60 anos, sem parentesco biológico entre si e com capacidade de entendimento do TCLE.

**3.1.2.2.** Foram excluídos indivíduos com antecedente pessoal de TEV (trombose venosa profunda e superficial e EP).

**3.1.2.3.** Foram excluídos indivíduos com antecedente pessoal conhecido de trombose arterial, insuficiência renal crônica em tratamento dialítico, síndrome nefrótica, câncer, doença de caráter inflamatório sistêmico em atividade e doença associada a distúrbio imunorregulatório.

**3.1.2.4.** Foram excluídas mulheres grávidas ou em puerpério no momento da inclusão na pesquisa.

Pacientes e controles foram emparelhados consoante sexo e idade aproximada ( $\pm 5$  anos no momento da inclusão no estudo).

### **3.2. Aspectos éticos**

O estudo envolve as seguintes instituições: EPM-UNIFESP, FCMSCSP, FCM da UNICAMP e Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio (HCOR).

A FCMSCSP e a FCM da UNICAMP participaram na seleção e recrutamento da casuística através de seus ambulatórios especializados. O HCOR participou, com seu laboratório de patologia clínica, da etapa analítica, devidamente discriminada adiante neste tópico.

À EPM-UNIFESP coube o papel de centro principal, com atuação em todas as etapas do estudo.

O estudo foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP sob os seguintes números de parecer: 354.867 (versão 1) e 1.113.203 (versão 2). A aprovação para os centros coparticipantes se deu após replicação da proposta aos CEPs locais, sob os seguintes números de parecer: 603.109-0 para o CEP da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, 603.107-0 para o CEP da FCM da UNICAMP e

1.201.278 para o CEP do HCOR. Os modelos de TCLE para paciente e controle encontram-se nos anexos 1 e 2, enquanto os pareceres encontram-se nos anexos 3, 4, 5, 6 e 7.

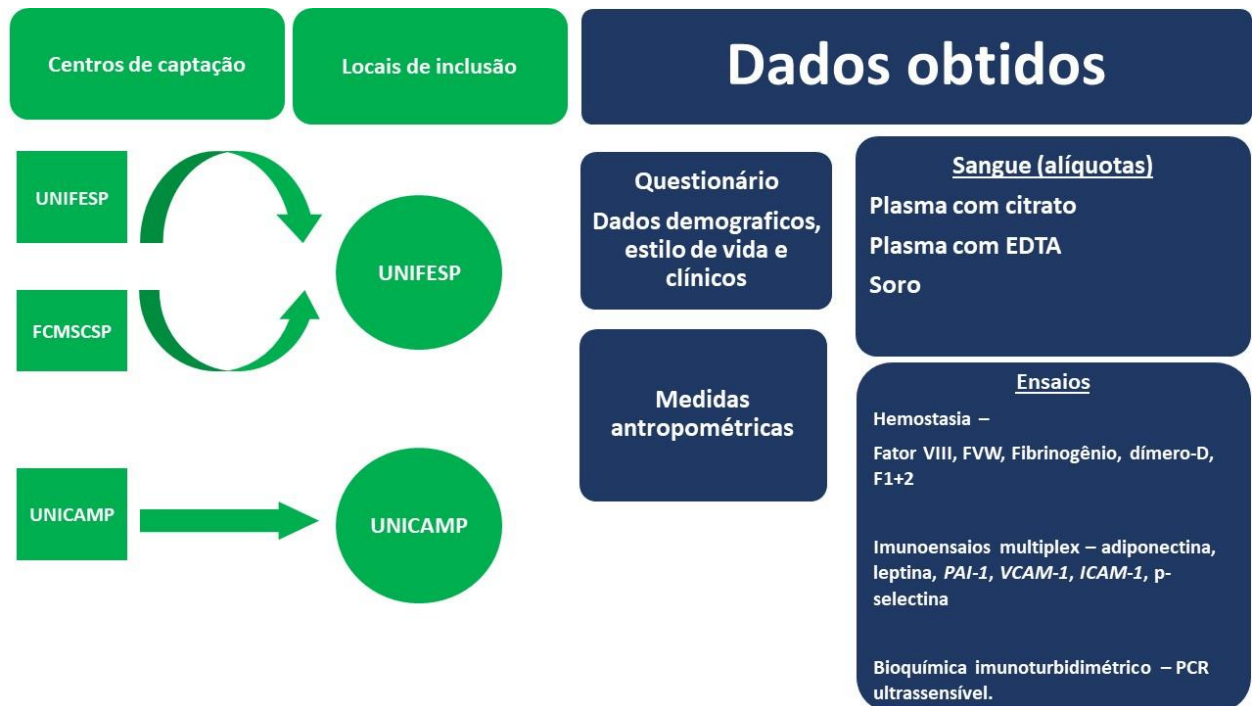
### **3.3. Coleta de dados**

Os pacientes candidatos foram convidados a participar do estudo no próprio ambulatório durante as consultas de rotina ou através de contato telefônico. Em data e horário previamente agendado, após assinatura do TCLE, foram aferidas as medidas antropométricas de obesidade e também coletadas as amostras de sangue. Após a coleta, foi oferecido o desjejum e, por último, houve a aplicação de questionário padronizado que incluía dados demográficos e clínicos (anexos 8 e 9).

O momento de inclusão dos controles e dos pacientes na pesquisa correspondeu à data da coleta das amostras de sangue, que ocorreu no período de 25/09/2013 a 05/05/2016. Cabe ressaltar que os pacientes foram recrutados dentre aqueles admitidos nos ambulatórios especializados, em período já descrito no item 3.1.1.

O resumo do desenho de estudo está ilustrado na Figura 5. Os indivíduos foram incluídos no Hemocentro da UNIFESP quando provenientes da UNIFESP e da FCMSCSP e no Hemocentro de Campinas quando provenientes da UNICAMP.

As amostras coletadas no Hemocentro de Campinas foram centrifugadas e separadas em alíquotas no laboratório de hemostasia e transportadas em gelo seco até o hemocentro da UNIFESP. Todas as amostras permaneceram armazenadas em freezer -80° C ou em tanque contendo nitrogênio líquido até a execução dos testes.



**Figura 5.** Resumo do desenho de estudo. Abreviações: UNIFESP, Universidade Federal de São Paulo; FCMSCSP, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; UNICAMP, Universidade Estadual de Campinas; FVW, Fator de Von Willebrand; F1+2, Fragmento 1+2 da protrombina; *PAI-1*, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1; PCR, Proteína C Reativa; *ICAM-1*, molécula de adesão intercelular 1; *VCAM-1*, molécula de adesão vascular 1.

Como já descrito, a obtenção de dados clínicos e demográficos dos indivíduos deu-se a partir do preenchimento do questionário padronizado. A avaliação dos principais dados epidemiológicos e métodos para a mensuração das medidas antropométricas de obesidade no momento da inclusão do indivíduo na pesquisa serão detalhados a seguir.

### 3.3.1. Etnia e escolaridade

Tendo em vista o alto grau de miscigenação da população brasileira,<sup>161</sup> a avaliação das características fenotípicas do indivíduo pelo investigador pode não refletir a etnia de maneira adequada. Na realidade, não existe uma adequada correlação entre cor da pele e ancestralidade, seja ela branca ou não.<sup>162</sup>

Deste modo, a etnia foi avaliada tendo por base a auto declaração, o mesmo critério adotado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no Censo Demográfico 2010.<sup>163</sup> As categorias avaliadas foram: branca, preta, parda, amarela e indígena.

Para avaliar o grau de escolaridade da população do estudo, optou-se utilizar o mesmo critério adotado pelo IBGE no Censo Demográfico 2010.<sup>163</sup> As categorias avaliadas foram: sem instrução e fundamental incompleto, fundamental completo e médio incompleto, médio completo e superior incompleto, superior completo e não determinado.

### **3.3.2. Exposição a estrógeno**

A exposição a estrógeno foi associada ao uso de contraceptivo hormonal ou de terapia de reposição hormonal (TRH) com estrogênio. Quanto ao uso, foram definidas duas categorias: atual e pregressa/nunca. Para as pacientes, foram consideradas usuárias atuais aquelas que estavam em uso de contracepção hormonal ou TRH no momento da trombose ou que usaram há menos de trinta dias do evento. Para as mulheres do grupo controle, foram consideradas usuárias atuais aquelas que estavam em uso de contracepção hormonal ou TRH no momento da inclusão no estudo ou que usaram há menos de trinta dias da inclusão.

### **3.3.3. Aferição das medidas antropométricas de obesidade**

#### **3.3.3.1. Peso, altura e IMC**

Os indivíduos foram pesados e medidos descalços e com roupas leves. O peso foi aferido em balança devidamente calibrada com carga máxima de 200 kg e precisão de 0,05 kg e reportado em quilogramas (Kg). A altura foi aferida por régua antropométrica com escala em centímetros (cm) e reportada em metros (m). O IMC foi calculado dividindo-se o peso pela altura elevada ao quadrado ( $\text{kg/m}^2$ ).

#### **3.3.3.2. CQ, CA e RCQ**

A CQ e a CA foram aferidas em posição ereta utilizando-se trena antropométrica com marcação em milímetro e comprimento de 150 cm. A CQ correspondeu à medida da circunferência no ponto mais largo do quadril.<sup>22</sup> A CA foi aferida em um plano horizontal,

no ponto médio entre a margem inferior da costela e a borda superior da crista ilíaca anterior, de acordo com a recomendação da *IDF (International Diabetes Federation)*.<sup>164</sup> CQ e CA foram reportadas em cm e a RCQ foi calculada através da divisão da CA pela CQ.<sup>22</sup>

### **3.4. Avaliação laboratorial**

#### *Coleta de amostras de sangue*

Pacientes e controles foram submetidos à coleta das amostras de sangue no período da manhã, em jejum aproximado de 12 horas, com coleta padronizada aproximadamente às 9 horas ( $\pm 2$  horas), através de punção venosa com garroteamento não prolongado, utilizando sistema plástico descartável para coleta de sangue a vácuo.

#### **3.4.1. Hemostasia**

Os parâmetros da hemostasia foram analisados no Laboratório de Análises Clínicas do HCOR, sob a responsabilidade técnica do Prof. Dr. Alberto José da Silva Duarte e coordenação da Dra. Marinez Farana Matos.

A coleta foi realizada em tubos plásticos para coleta de sangue a vácuo da marca Vacuette (Greiner Bio-One, Áustria) preenchidos com solução de citrato tri-sódico tamponado na concentração de citrato 0,109mol/l (3,2%). A proporção de mistura é 1 parte de citrato para 9 partes de sangue total. Após a coleta, o sangue foi centrifugado em um período máximo de 30 minutos, em temperatura ambiente ( $2100 \times g$  por 15 minutos). O plasma pobre em plaquetas obtido foi separado em alíquotas e congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  e em nitrogênio líquido.

Fibrinogênio, FVIII, dímero-D e antígeno do FVW (FVW:Ag) foram avaliados em equipamento automatizado (STA Evolution, Diagnostica Stago, França). O F1+2 foi avaliado utilizando leitor de microplacas (VersaMax Tunable Microplate Reader, Molecular Devices, USA).

#### **3.4.1.1. Determinação do fibrinogênio**

A determinação quantitativa dos níveis de fibrinogênio foi realizada através de método de Clauss com kit comercial (STA-Fibrinogen 5, Diagnostica Stago, França). Os resultados foram expressos em mg/dL.

#### **3.4.1.2. Determinação do fator VIII da coagulação**

O FVIII foi determinado através de método coagulométrico com plasma deficiente em FVIII (STA-Deficient FVIII, Diagnostica Stago, França). Os resultados foram obtidos a partir de uma curva previamente elaborada e expressos em porcentagem.

#### **3.4.1.3. Determinação do dímero-D**

A determinação do dímero-D foi realizada através de método imunoturbidimétrico com kit comercial (STA-Liatest D-DI, Diagnostica Stago, França). Os resultados foram expressos em ng/mL de unidades equivalentes de fibrinogênio inicial (FEU).

#### **3.4.1.4. Determinação do antígeno do FVW (FVW:Ag)**

A quantificação antigênica do FVW foi realizada através do método imunoturbidimétrico com kit comercial (Liatest VWF:Ag, Diagnostica Stago, França). Os resultados foram expressos em porcentagem.

#### **3.4.1.5. Determinação de F 1+2**

A determinação quantitativa do F 1+2 foi realizada por imunoensaio (ELISA) com kit comercial (Enzygnost F 1+2, Siemens Healthcare Diagnostics, USA). Os resultados foram expressos em pmol/L.

### 3.4.2. Moléculas de adesão, adiponectina, leptina e *PAI-1*

A coleta para os experimentos foi realizada em tubos plásticos para coleta de sangue a vácuo da marca BD Vacutainer (BD - Becton, Dickinson and Company, USA) contendo o anticoagulante EDTA K2. Após a coleta, o sangue foi centrifugado em um período máximo de 30 minutos, em temperatura ambiente (2100 x *g* por 15 minutos) e o plasma foi separado em alíquotas e congelado a -80°C e em nitrogênio líquido.

Os ensaios para a determinação das moléculas de adesão (p-selectina, *VCAM-1*, *ICAM-1*), adiponectina, leptina e *PAI-1* foram realizadas através da tecnologia Luminex XMAP de imunoensaios multiplex. A execução e leitura dos ensaios foram realizadas no sistema Luminex 200 (Luminex 200™ analyzer, Luminex XY™ plate handling platform e Luminex SD™ sheath fluid delivery system, Luminex Corporation, Texas, USA), baseado nos princípios da citometria de fluxo. Para o controle do sistema, aquisição e análise de dados, foi utilizado o *software* Xponent versão 3.1 (Luminex Corporation, Texas, USA).

Os ensaios foram realizados no equipamento multiusuário instalado no Edifício de Pesquisa II – UNIFESP, sob coordenação do Prof. Dr. Nestor Schor e no equipamento instalado no Laboratório Especializado em Análises Científicas LTDA (LEAC), utilizando para todas as dosagens o mesmo modelo de sistema (Luminex 200) e *software* (Xponent versão 3.1).

Foram utilizados kits comerciais para a quantificação dos analitos de interesse, respeitando-se as recomendações do fabricante para a execução de cada ensaio, bem como para a análise dos resultados obtidos. Todos os ensaios foram realizados em duplicata, e todos os dados obtidos a partir dos ensaios realizados em ambos equipamentos foram posteriormente analisados em uma única plataforma de *software* (Milliplex Analyst versão 3.5.5.0 Merck Millipore, USA).

#### 3.4.2.1. Metodologia da plataforma Luminex

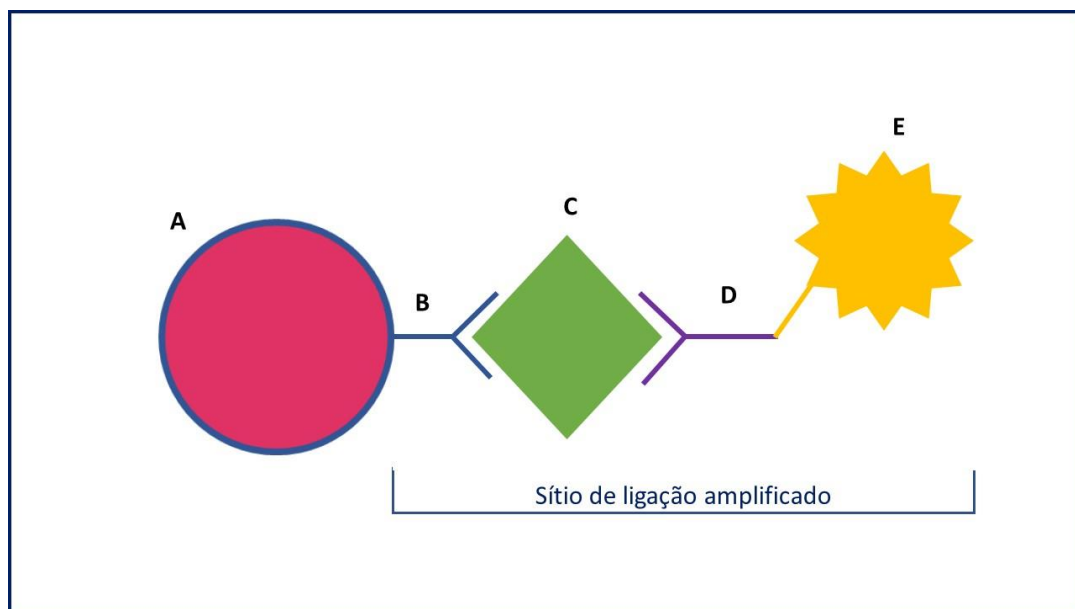
O grande diferencial desta metodologia é o fato de se conseguir analisar vários analitos em um único ensaio em microplaca, já que microesferas revestidas com diferentes anticorpos podem ser misturadas em conjunto e depois incubadas com a amostra. Deste modo, em um único ensaio pode-se obter simultaneamente vários resultados, gerando economia de tempo e de volume de amostra.



O ensaio baseia-se no seguinte princípio:

Microesferas codificadas por cores e revestidas com anticorpo de captura específico para o antígeno de interesse são adicionadas às amostras teste no ensaio em microplaca. Após a ligação do anticorpo de captura com o antígeno de interesse adiciona-se ao ensaio outro anticorpo de detecção biotinilado, também específico para o antígeno, seguido pelo conjugado estreptavidina-ficoeritrina, que se liga ao anticorpo biotinilado e cujo sinal fluorescente será captado, convertido em dados numéricos e interpretado para a quantificação do analito (Figura 6). A leitura é feita em sistema de duplo laser: um laser determina o antígeno que está sendo detectado (a partir da coloração específica de cada microesfera revestida) e o outro a magnitude do sinal derivado da ficoeritrina, que é dependente da concentração do antígeno.

Cada ensaio conta com uma curva de calibração para cada antígeno de interesse formulada a partir da análise logarítmica de sete pontos de diluição de reagente padrão fornecido no kit pelo fabricante. Ademais, cada ensaio conta com a dosagem de dois controles de qualidade fornecidos no kit.



**Figura 6.** Princípio do imunoensaio multiplex aplicado pela tecnologia Luminex. A - Microesfera codificada por coloração fluorescente, revestida em sua superfície por anticorpo de captura específico para o antígeno de interesse. B - Anticorpo de captura. C - Antígeno de interesse ancorado à microesfera pelo anticorpo de captura. D - Anticorpo de detecção biotinilado ligado ao antígeno de interesse. E - Conjugado estreptavidina-ficoeritrina ligado ao anticorpo.

#### **3.4.2.2. Determinação de p-selectina, VCAM-1 e ICAM-1**

A determinação quantitativa foi realizada através de kit comercial (MilliplexMAP Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 2 - HCVD2MAG-67K, Merck Millipore, USA). Os resultados foram expressos em ng/mL.

#### **3.4.2.3. Determinação de adiponectina, leptina e PAI-1**

A quantificação foi realizada através de kit comercial (MilliplexMAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 – HADK1MAG-61K, Merck Millipore, USA) para adiponectina e PAI-1 e dosagem através de kit comercial (MilliplexMAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2 – HADK2MAG-61K, Merck Millipore, USA) para leptina. Os resultados foram expressos em µg/mL para adiponectina e em ng/mL para leptina e PAI-1.

#### **3.4.3. Determinação da PCR**

A coleta foi realizada em tubos plásticos para coleta de sangue a vácuo BD Vacutainer SST II Advance (BD - Becton, Dickinson and Company, USA), os quais contêm ativador de coágulo na parede do tubo e gel separador. Após a coleta e retração do coágulo, o sangue foi centrifugado em temperatura ambiente (2100 x g por 15 minutos) e o soro foi separado em alíquotas e congelado a -80°C.

O ensaio foi realizado no Laboratório Central da UNIFESP, sob a coordenação da Dra. Antônia Maria Machado, em equipamento automatizado (COBAS 6000 analyzer series - COBAS c 501 analyzer, Roche Diagnostics, Alemanha).

A PCR foi determinada através do método imunoturbidimétrico, com kit ultrasensível (C-Reactive Protein Gen.3, Roche Diagnostics, Alemanha) e com resultados expressos em mg/L.

### 3.5. Análise estatística

Em relação aos dados descritivos, as variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e porcentagem e as variáveis contínuas foram apresentadas como mediana e variação interquartil (25º percentil - 75º percentil).

#### *Risco de TEV associado às medidas antropométricas de obesidade e aos níveis de adipocinas*

O efeito de medidas antropométricas de obesidade e níveis de adipocinas no risco de TEV foi investigado calculando-se razão de chances (odds ratios, ORs) e intervalo de confiança (IC) de 95% através de regressão logística não condicional.

As medidas antropométricas de obesidade (IMC, CA, CQ e RCQ) foram introduzidas nos modelos de regressão logística como variáveis contínuas e variáveis categóricas, baseadas em pontos de corte clínicos e em tercís obtidos a partir da distribuição dessas medidas na população controle. O IMC foi categorizado de acordo com os valores de corte clínicos estabelecidos pela OMS <sup>21</sup> em normal (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, categoria de referência), sobrepeso (25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). A CA foi categorizada de acordo com os valores de corte clínicos da *IDF* <sup>164</sup> em normal (< 80 cm em mulheres e < 90 cm em homens, categoria de referência) e aumentada ( $\geq 80$  cm em mulheres e  $\geq 90$  cm em homens, obesidade abdominal). A RCQ foi categorizada de acordo com os valores de corte estabelecidos por Lean *et al* <sup>165</sup> em normal (< 0,80 em mulheres e < 0,95 em homens, categoria de referência) e aumentada ( $\geq 0,80$  em mulheres e  $\geq 0,95$  em homens, obesidade). Quando as medidas antropométricas de obesidade foram analisadas como tercís, o tercil inferior foi estabelecido como categoria de referência.

As adipocinas foram introduzidas nos modelos de regressão logística como variáveis contínuas e variáveis categóricas. Quando avaliadas como variáveis categóricas, foram estabelecidos tercís obtidos a partir da distribuição dos níveis dessas adipocinas na população controle e tercís obtidos a partir da distribuição da relação entre a leptina e a adiponectina (leptina/adiponectina) na população controle. O tercil inferior foi estabelecido como categoria de referência. Ressalta-se que os níveis de leptina e de adiponectina não apresentaram distribuição normal tanto em pacientes com TEV como em controles. Essas adipocinas foram introduzidas nos modelos de regressão logística

após transformação logarítmica (logaritmo natural da leptina:  $\ln$  leptina; logaritmo natural da adiponectina:  $\ln$  adiponectina) nas análises como variáveis contínuas.

As estimativas de risco de TEV associadas às medidas antropométricas de obesidade e aos níveis de adipocinas foram apresentadas de forma não ajustada (OR1), ajustadas para idade (variável contínua) e sexo (OR2) e posteriormente ajustadas para idade, sexo e outros potenciais fatores de confusão (OR3), que poderiam influenciar tanto a exposição (obesidade ou níveis de leptina e adiponectina) quanto o desfecho clínico (TEV), incluindo etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio (OR3)<sup>2; 6; 104; 134; 166; 167; 168; 169</sup>. Etnia e uso de estrogênio foram introduzidos nos modelos de regressão logística como variáveis dicotômicas (etnia: branca *versus* não branca; uso de estrogênio: sim *versus* não). O nível de escolaridade foi introduzido nos modelos de regressão como variável categórica da seguinte forma: sem instrução a fundamental completo, médio completo e superior completo.

Por fim, quando as medidas antropométricas de obesidade e os níveis de adipocinas foram analisadas como variáveis contínuas, o risco de TEV foi estimado em toda a população do estudo e separadamente em homens e mulheres.

#### *Associação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de adipocinas*

A análise da associação entre medidas antropométricas de obesidade (IMC, CA, CQ e RCQ) e níveis plasmáticos de adipocinas (leptina e adiponectina) em indivíduos controles e pacientes com TEV foi realizada por meio de regressão linear simples e múltipla. Todas as medidas antropométricas de obesidade apresentaram-se normalmente distribuídas. Entretanto, conforme já pontuado, visto que leptina e adiponectina não apresentaram distribuição normal, as mesmas foram introduzidas nos modelos de regressão após transformação logarítmica ( $\ln$  leptina e  $\ln$  adiponectina).

Inicialmente, calculou-se o Z-score das medidas antropométricas de obesidade em pacientes com TEV e controles, a fim de padronizar os valores dessas medidas a uma média de zero e desvio padrão de 1.0. Empregou-se regressão linear para avaliar a associação entre cada medida padronizada de obesidade (*variável independente*) e nível de adipocina (*variável dependente*). Gráficos de dispersão foram construídos e mostraram uma relação linear entre variável independente (medida padronizada de

obesidade) e variável dependente (ln leptina ou ln adiponectina) em todos os modelos de regressão concebidos. Para cada medida padronizada de obesidade, o coeficiente de regressão ( $\beta$ ) obtido e seu respectivo intervalo de confiança (IC) 95% podem ser interpretados como a diferença no nível de adipocina (ln leptina ou ln adiponectina) mediante o aumento de 1 desvio padrão em tal medida. O modelo 1 representou associações sem ajuste, o modelo 2 foi ajustado para sexo e idade, e o modelo 3 foi ajustado para sexo, idade, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

#### *Correlação entre níveis de adipocinas e níveis de fatores de hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório*

A correlação entre os níveis de adipocinas (leptina e adiponectina) e níveis de fatores de hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório em indivíduos controles e pacientes com TEV foi realizada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de postos de Spearman (Spearman's  $\rho$ ). Os valores de corte utilizados para definição do grau de força da correlação foram os seguintes: 0,00 a 0,25 - sem correlação; 0,25 a 0,50 - correlação fraca; 0,50 a 0,75 - correlação moderada e acima de 0,75 correlação forte.<sup>170</sup> O valor de  $p < 0,05$  foi estabelecido como nível de significância.

#### *Cálculo do tamanho amostral*

As variáveis leptina e adiponectina foram eleitas para o cálculo do tamanho amostral do projeto devido à potencial contribuição para o risco de TEV, à literatura escassa acerca do tema e às diferenças em seus níveis plasmáticos entre os sexos.<sup>57; 134; 135</sup>

O cálculo do tamanho amostral foi realizado separadamente em homens e em mulheres, utilizando o teste t de Student. Considerando-se dados já publicados em controles normais, calculou-se a média ponderada dos desvios-padrão nas mulheres em 11,3 ng/mL para a leptina<sup>134; 138; 171; 172</sup> e em 2,8  $\mu$ g/mL para a adiponectina<sup>134; 135; 138</sup> e nos homens em 3,2 ng/mL para a leptina<sup>134; 138; 172</sup> e em 2  $\mu$ g/mL para a adiponectina<sup>134; 135</sup>.

Ao se utilizar as médias ponderadas dos desvios-padrão, concluiu-se que para as mulheres um  $n = 80$  casos e um  $n = 80$  controles seriam suficientes para detectar uma diferença entre os grupos (caso e controle) de 5 ng/mL na concentração de leptina e de 1,3  $\mu$ g/mL na concentração de adiponectina, considerando um poder de 80% e um nível

de significância de 5%. Para os homens um  $n = 40$  casos e um  $n = 40$  controles seriam suficientes para detectar uma diferença entre os grupos de 2 ng/mL na concentração de leptina e de 1,3  $\mu\text{g/mL}$  na concentração de adiponectina, considerando-se um poder de 80% e um nível de significância de 5%. Desta forma, a proposta inicial do desenho do estudo contemplava a inclusão de 240 indivíduos, sendo 120 casos e 120 controles.

A análise estatística foi realizada nos programa *IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics for Windows*, versão 18.

## 4. RESULTADOS

---

## **4.1. População de estudo**

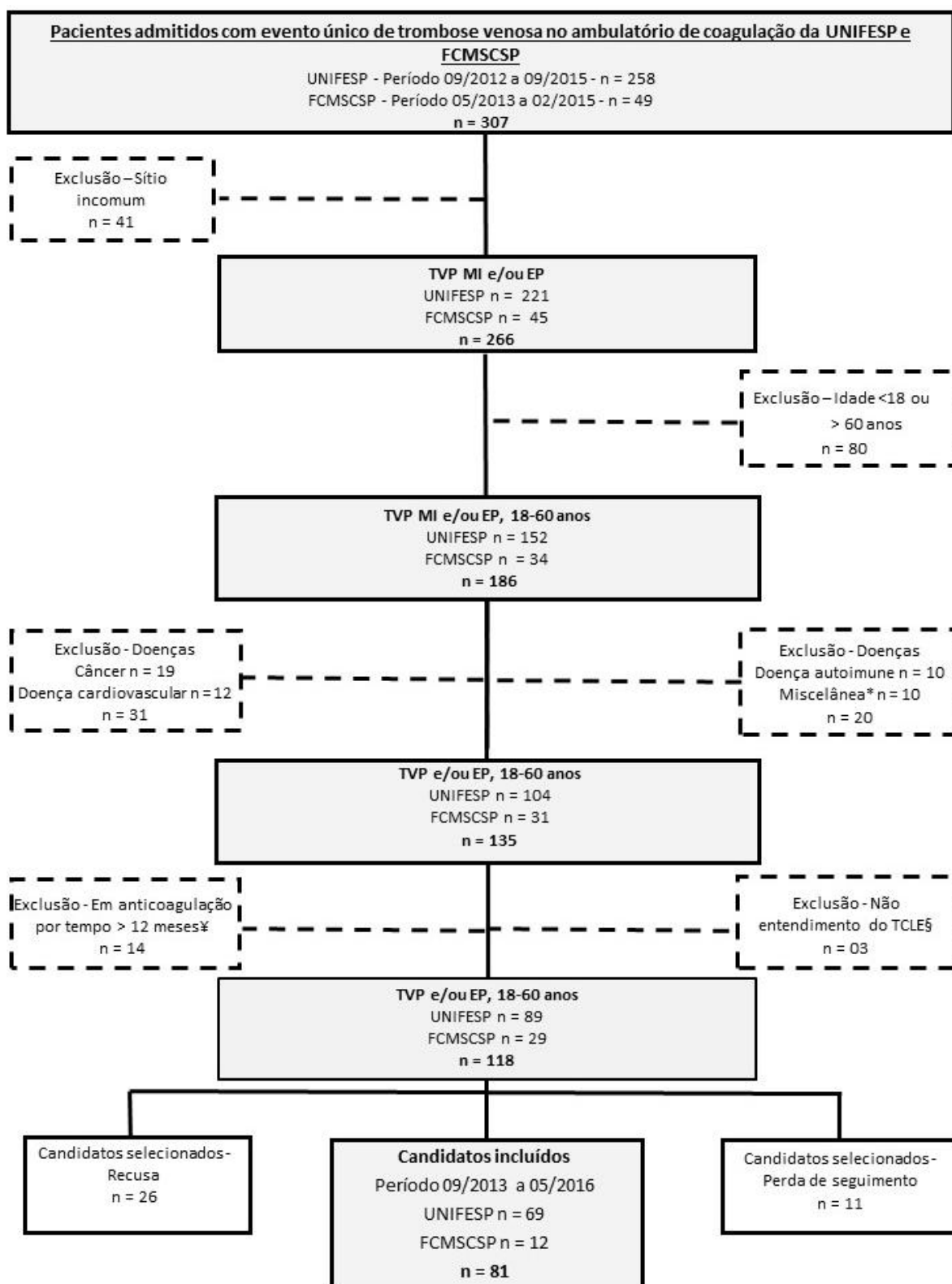
### **4.1.1. Pacientes**

Os pacientes foram selecionados entre 307 casos com um primeiro evento de TEV admitidos no ambulatório de coagulação da EPM-UNIFESP entre 09/2012 e 09/2015 e no ambulatório de coagulação da FCMSCSP entre 03/2014 e 04/2015.

Após a seleção da casuística consoante os critérios de inclusão e exclusão já descritos em Métodos, 118 casos foram definidos como elegíveis para o estudo. Destes, 81 casos foram incluídos, restando 37 pacientes que não foram incluídos pelas seguintes razões: 11 não foram localizados para o recrutamento por perda de seguimento em seus ambulatórios e 26 se recusaram a participar do estudo. Apesar da perda de cerca de 31% dos candidatos passíveis de inclusão, não houve diferença substancial entre os pacientes elegíveis e aqueles efetivamente incluídos com relação à distribuição por sexo e mediana de idade no momento do diagnóstico de TEV, conforme descrito na Tabela 14 do Anexo 10. A inclusão dos pacientes ocorreu no período de 09/2013 a 05/2016.

A Figura 7 ilustra o processo de seleção da casuística para os pacientes oriundos da EPM-UNIFESP e da FCMSCSP. Cabe ressaltar que, além dos pacientes acima selecionados, também foram incluídos 4 pacientes provenientes do ambulatório de coagulação do Centro de Hematologia e Hemoterapia da FCM da UNICAMP, totalizando 85 pacientes (22 homens e 63 mulheres).





**Figura 7.** Fluxograma da seleção da casuística nos ambulatórios de anticoagulação da UNIFESP e da FCMSCSP. Abreviaturas: UNIFESP, Universidade Federal de São Paulo; FCMSCSP, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombose venosa profunda; MI, membro inferior; EP, embolia pulmonar; TCLE, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. \*Doenças associadas a uma resposta inflamatória exacerbada/alteração imune, como nefropatia (n=3), síndrome da imunodeficiência adquirida (n=5), síndrome de Cushing (n=1) e anemia hemolítica (n=1). ‡A partir de 11/2014 iniciou-se a inclusão de indivíduos em anticoagulação. §Não entendimento do TCLE = Doença de Alzheimer, dependência química grave e déficit cognitivo/funcional, com dependência total para as atividades.

#### **4.1.2. Características demográficas e clínicas**

Conforme descrito na Tabela 1, a idade mediana na ocasião do TEV foi de 38 anos (25º percentil - 75º percentil: 32 - 47 anos) e o tempo mediano decorrido entre o evento e a inclusão no estudo foi de 9,7 meses (25º percentil - 75º percentil: 8,0 - 12,5 meses). Foram incluídos 19 (22,4%) pacientes em anticoagulação oral.

A maioria dos pacientes (n = 53, 62,4%) apresentou TVP de membro inferior isolada, e a localização proximal foi a predominante (79,4%) dentre aqueles com diagnóstico de TVP de membro inferior, associada ou não à EP (n = 68).

A maioria dos pacientes (75,3%) apresentou evento provocado, associado a pelo menos um fator de risco. Porém, ao se avaliar por sexo, observou-se que os homens apresentaram mais eventos espontâneos do que as mulheres (50% *versus* 15,9%).

Dentre os fatores de risco descritos, o grupo com maior frequência em ambos os sexos (homens: 83,3%, mulheres: 51,6%) foi o que englobou cirurgia, trauma em membro inferior, imobilização e fratura.

**Tabela 1.** Características dos pacientes com tromboembolismo venoso

Idade na trombose, anos		
Todos	38 (32 - 47)	
Mulheres	37 (31 - 47)	
Homens	42 (33 - 45)	
Tempo entre a trombose e a inclusão no estudo (coleta das amostras), meses		
Mediana	9,7 (8,0 - 12,5)	
Tratamento anticoagulante na inclusão no estudo (coleta das amostras), n (%)		
Sim	19 (22,4)	
Tipo de evento, n (%)		
TVP de membro inferior	53 (62,4)	
EP com TVP de membro inferior	15 (17,6)	
EP	17 (20,0)	
Local da TVP, n (%)		
Proximal (veias poplíteas, femorais ou ilíacas)	54 (79,4)	
Distal (somente veias tibiais, fibulares ou musculares)	14 (20,6)	
Tipo de trombose venosa, n (%)		
Espontânea		
Todos	21 (24,7)	
Mulheres	10 (15,9)	
Homens	11 (50,0)	
Provocada		
Todos	64 (75,3)	
Mulheres	53 (84,1)	
Homens	11 (50,0)	
Fatores de risco clássicos para TEV*	Homens n (%)	Mulheres n (%)
Cirurgia/trauma/imobilização/fratura	10 (83,3)	33 (51,6)
Gestação/puerpério†	..	08 (12,5)
Viagem	02 (16,7)	0 (0)
Estrogênio†	..	23 (35,9)

Variáveis categóricas são apresentadas como número e % e variáveis contínuas são apresentadas como mediana e variação interquartil (25º percentil - 75º percentil). \* Alguns pacientes foram contados em mais de uma categoria de fator de risco em virtude da concomitância dos fatores em um único evento trombótico. †Cálculo da porcentagem somente em mulheres. Abreviações: TEV, tromboembolismo venoso; TVP, trombose venosa profunda; EP, embolia pulmonar.

#### **4.1.3. Características gerais de pacientes com TEV e indivíduos controles**

Na Tabela 2 estão resumidos os dados demográficos e clínicos dos 85 pacientes e 120 controles. Cabe ressaltar que o grupo controle foi incluído de acordo com os critérios de inclusão e exclusão já descritos em Métodos, no período de 02/2014 a 05/2016.

A maior parte dos pacientes (81,2%) e controles (93,3%) foi proveniente da EPM-UNIFESP. A distribuição por sexo e idade foi semelhante entre pacientes e controles. Entretanto, entre os homens, a idade no momento da inclusão no estudo foi maior nos pacientes (mediana: 42 anos, 25º percentil - 75º percentil: 34 - 46 anos) em comparação ao grupo controle (mediana: 36 anos, 25º percentil - 75º percentil: 31 - 43 anos). A frequência de indivíduos brancos e com maior nível de escolaridade (superior completo) foi maior entre controles em comparação aos pacientes. Em relação à exposição ao estrogênio, o uso foi mais frequente entre as pacientes (36,5%), quando comparadas ao grupo controle (25,3%).

**Tabela 2.** Dados demográficos da população de estudo

	Casos com TEV	Controles
<b>Dados demográficos e clínicos</b>		
Centro de origem, n (%)		
EPM-UNIFESP	69 (81,2)	112 (93,3)
FCMSCSP	12 (14,1)	07 (5,8)
FCM da UNICAMP	04 (4,7)	01 (0,8)
Total	85 (100,0)	120 (100,0)
Sexo, n (%)		
Mulheres	63 (74,1)	79 (65,8)
Idade na inclusão, anos		
Mulheres	38 (32 - 48)	39 (30 - 47)
Homens	42 (34 - 46)	36 (31 - 43)
Todos	39 (33 - 47)	38 (30 - 45)
Etnia, n (%)		
Branca	32 (37,6)	59 (49,2)
Parda	42 (49,4)	42 (35,0)
Preta	11 (12,9)	19 (15,8)
Escolaridade, n (%)		
Sem instrução e fundamental incompleto	12 (14,1)	09 (7,5)
Fundamental completo e médio incompleto	19 (22,4)	19 (15,8)
Médio completo e superior incompleto	42 (49,4)	60 (50,0)
Superior completo	12 (14,1)	32 (26,7)
Uso de estrogênio, n (%) em mulheres		
Atual	23 (36,5)	20 (25,3)

Variáveis categóricas são apresentadas como número e % e variáveis contínuas são apresentadas como mediana e variação interquartil (25º percentil - 75º percentil). Abreviações: EPM-UNIFESP, Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo; FCMSCSP, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; FCM da UNICAMP, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; TEV, tromboembolismo venoso.

Os parâmetros laboratoriais de hemostasia e inflamação sistêmica de baixo grau estão descritos na Tabela 3. Conforme esperado, a mediana dos níveis de fator VIII, FVW, F1+2 (marcador de geração de trombina), dímero-D (marcador de fibrinólise), PAI-1 e PCR (marcador de inflamação sistêmica de baixo grau) foi maior em pacientes em comparação aos controles. Com relação às proteínas de adesão, o nível de p-selectina e de ICAM-1 foi mais elevado em pacientes do que em controles. O nível de fibrinogênio foi semelhante entre pacientes e controles. Cabe ressaltar que as dosagens de dímero-D e F1+2 não foram realizadas em 19 pacientes que estavam em anticoagulação no momento da inclusão.

**Tabela 3.** Parâmetros laboratoriais de hemostasia e inflamação sistêmica de baixo grau na população de estudo

	<b>Casos com TEV (n)</b>	<b>Controles (n)</b>
<b>Parâmetros laboratoriais (n)</b>		
Fator VIII (%) (n = 205)	192,00 (154,50 - 243,50) (n = 85)	166,00 (125,00 - 219,50) (n = 120)
Fibrinogênio (mg/dL) (n = 205)	304,00 (267,50 - 353,00) (n = 85)	308,00 (270,25 - 348,50) (n = 120)
Fator de von Willebrand (%) (n = 205)	148,0 (119,0 - 187,0) (n = 85)	112,50 (93,50 - 139,25) (n = 120)
P- selectina (ng/mL) (n = 187)	57,10 (34,26 - 83,60) (n = 80)	47,41 (35,79 - 65,87) (n = 107)
<i>ICAM-1</i> (ng/mL) (n = 188)	149,00 (98,66 - 249,00) (n = 79)	137,00 (85,83 - 200,50) (n = 109)
<i>VCAM-1</i> (ng/mL) (n = 189)	639,00 (525,00 - 786,00) (n = 79)	648,50 (527,75 - 783,75) (n = 110)
F1+2 (pmol/L) (n = 186)	196,47 (151,37 - 235,56) (n = 66)	137,66 (106,69 - 176,05) (n = 120)
<i>PAI-1</i> (ng/mL) (n = 205)	28,54 (21,28 - 37,34) (n = 85)	21,65 (16,05 - 33,11) (n = 120)
Dímero-D (ng/mL FEU) (n = 186)	425,00 (307,50 - 662,50) (n = 66)	310,00 (230,00 - 427,50) (n = 120)
PCR (mg/L) (n = 204)	2,91 (1,46 - 6,02) (n = 84)	2,17 (0,77 - 4,02) (n = 120)

Variáveis contínuas são apresentadas como mediana e variação interquartil (25º percentil - 75º percentil). Abreviações: TEV, tromboembolismo venoso; *ICAM-1*, molécula de adesão intercelular tipo-1; *VCAM-1*, molécula de adesão vascular tipo-1; F1+2, Fragmento 1+2 da protrombina; *PAI-1*, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1; PCR, Proteína C Reativa.

As medidas antropométricas de obesidade, bem como os níveis séricos de leptina e adiponectina na população de estudo serão descritos mais detalhadamente nos itens abaixo.

#### 4.2. Associação entre medidas antropométricas de obesidade e risco de um primeiro evento de TEV

O risco de TEV de acordo com os valores das medidas antropométricas de obesidade avaliadas como pontos de corte clínicos (Tabela 4), como tercís (Tabela 5) e como variáveis contínuas (Tabela 6) é a seguir descrito.

De acordo com os dados apresentados na Tabela 4, a obesidade (definida pelo IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) associou-se a um risco aumentado de TEV de cerca de 2,5 vezes (OR 2,33; IC 95% 1,08; 5,01) quando comparada à categoria de referência (IMC 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>), mesmo após ajuste para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio. A associação entre TEV e obesidade central, avaliada através de pontos de corte clínicos da CA e RCQ, foi mais tênue e sem significância estatística (CA: OR 1,71; IC 95% 0,93; 3,12 e RCQ: OR 1,63; IC 95% 0,81; 3,31).

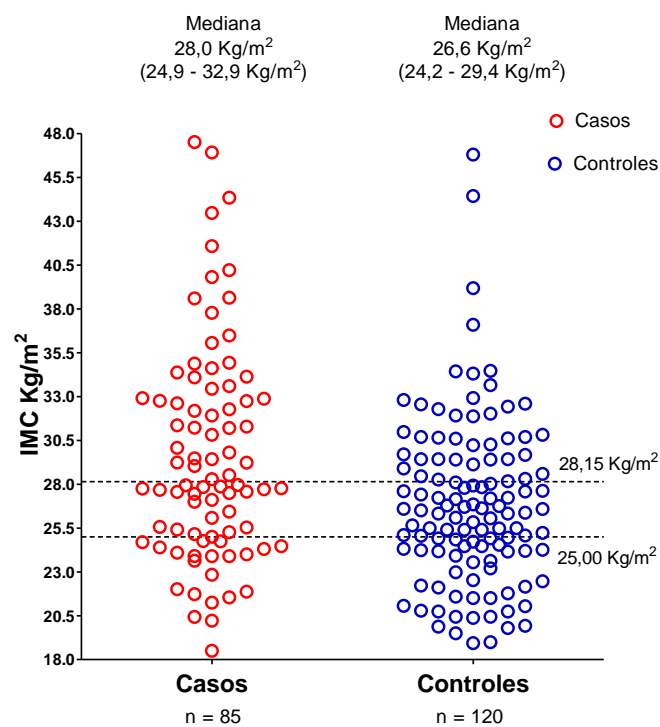
**Tabela 4.** Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com valores de corte clínicos de medidas antropométricas de obesidade

Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> ) - OMS*					
Normal	21 (24,7)	39 (32,5)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
Sobrepeso	30 (35,3)	55 (45,8)	1,01 (0,51; 2,02)	1,00 (0,49; 2,04)	1,01 (0,49; 2,12)
Obesidade	34 (40,0)	26 (21,7)	2,43 (1,16; 5,07)	2,41 (1,15; 5,08)	2,33 (1,08; 5,01)
Circunferência abdominal (cm) - IDF†					
Normal	32 (37,6)	64 (53,3)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
Obesidade abdominal	53 (62,4)	56 (46,7)	1,89 (1,07; 3,34)	1,79 (1,00; 3,22)	1,71 (0,93; 3,12)
Relação cintura quadril - Lean et al <sup>‡</sup> 165					
Normal	45 (52,9)	80 (66,7)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
Obesidade	40 (47,1)	40 (33,3)	1,78 (1,01; 3,15)	1,64 (0,84; 3,21)	1,63 (0,81; 3,31)

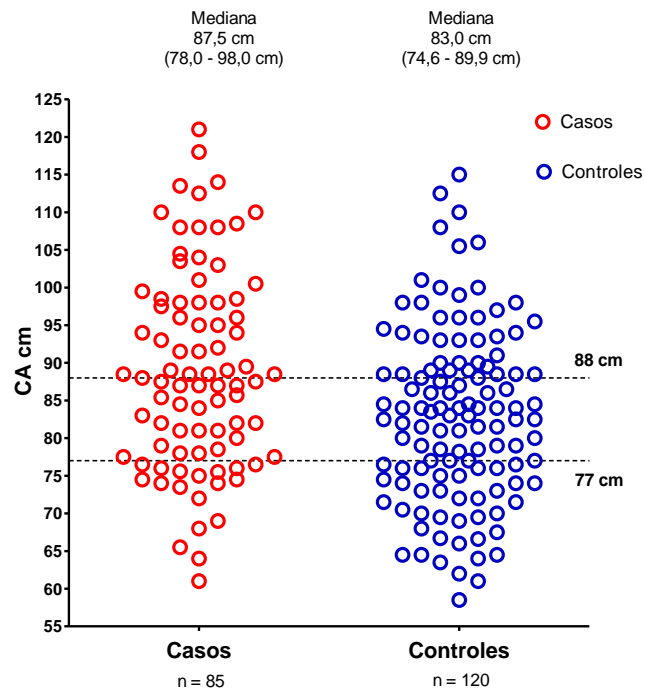
Variáveis categóricas são apresentadas como número e %. OR1: não ajustado. OR2: ajustado para idade e sexo. OR3: ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio. \*O índice de massa corpórea foi categorizado consoante os valores de corte da Organização Mundial da Saúde (OMS) em normal (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). †A circunferência abdominal foi categorizada consoante os valores de corte da *International Diabetes Federation* (IDF) em normal (< 80 cm em mulheres e < 90 cm em homens) e obesidade abdominal ( $\geq 80$  cm em mulheres e  $\geq 90$  cm em homens). ‡A relação cintura quadril foi categorizada consoante os valores de corte de *Lean et al* em normal (< 0,80 em mulheres e < 0,95 em homens) e obesidade ( $\geq 0,80$  em mulheres e  $\geq 0,95$  em homens). Abreviações: OR indica *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.



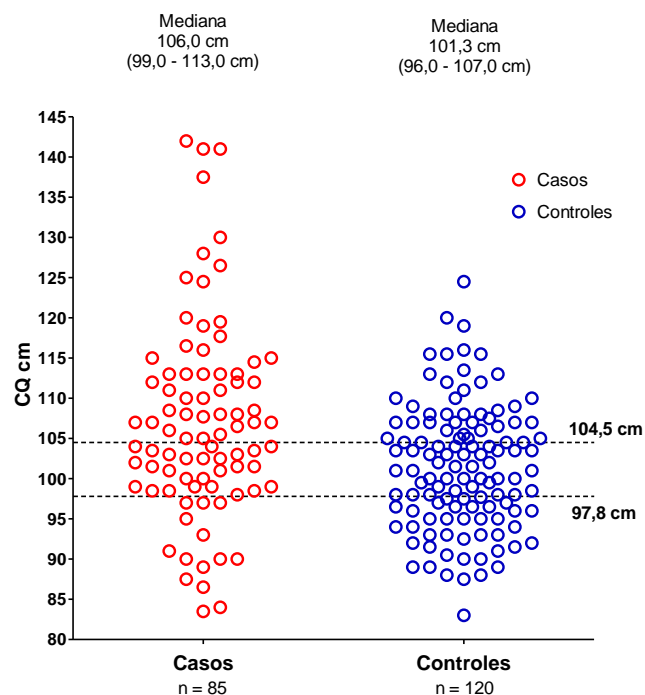
Nas Figuras 8 - 11 estão ilustradas as distribuições dos valores das medidas antropométricas de obesidade em pacientes com TEV e em controles, com os respectivos tercís estabelecidos a partir da população controle.



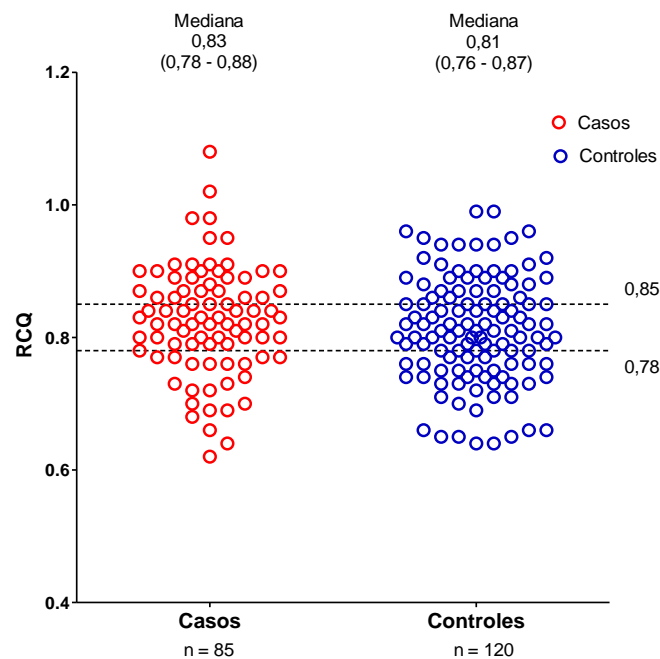
**Figura 8.** Valores de índice de massa corpórea (IMC) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles. As linhas pontilhadas representam os tercís obtidos a partir da distribuição dos valores de IMC em controles. As medianas e variações interquartis (25º percentil - 75º percentil) estão descritas acima de cada coluna do eixo x.



**Figura 9.** Valores de circunferência abdominal (CA) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles. As linhas pontilhadas representam os tercís obtidos a partir da distribuição dos valores de CA em controles. As medianas e variações interquartis (25º percentil - 75º percentil) estão descritas acima de cada coluna do eixo x.



**Figura 10.** Valores de circunferência quadril (CQ) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles. As linhas pontilhadas representam os tercís obtidos a partir da distribuição dos valores de CQ em controles. As medianas e variações interquartis (25º percentil - 75º percentil) estão descritas acima de cada coluna do eixo x.



**Figura 11.** Valores de relação cintura quadril (RCQ) em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles. As linhas pontilhadas representam os tercís obtidos a partir da distribuição dos valores de RCQ em controles. As medianas e variações interquartis (25º percentil - 75º percentil) estão descritas acima de cada coluna do eixo x.

Conforme demonstrado na Tabela 5, o tercil superior da CA e CQ associou-se a um risco aumentado de TEV em comparação à categoria de referência (tercil inferior). O risco foi particularmente mais elevado para a obesidade periférica, representada pela CQ (OR 2,91; IC 95% 1,35; 6,31), em modelo ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio. A associação do IMC e RCQ com TEV foi mais tênue e sem significância estatística na comparação do tercil superior com a categoria de referência (IMC: OR 1,85; IC 95% 0,91; 3,78 e RCQ: OR 1,92; IC 95% 0,80; 4,60).

**Tabela 5.** Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com tercís de medidas antropométricas de obesidade

Medidas de obesidade	Casos n = 85 (%)	Controles n = 120 (%)	OR1 (IC95%)	OR2 (IC95%)	OR3 (IC95%)
Índice de massa corpórea (kg/m <sup>2</sup> ) - Tercil					
< 25,00	21 (24,7)	39 (32,5)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
25,00-28,15	22 (25,9)	41 (34,2)	1,00 (0,48; 2,10)	0,98 (0,46; 2,09)	1,04 (0,47; 2,29)
≥28,15	42 (49,4)	40 (33,3)	1,95 (0,98; 3,87)	1,98 (0,99; 3,96)	1,85 (0,91; 3,78)
Circunferência abdominal (cm) - Tercil					
<77,00	18 (21,2)	38 (31,7)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
77,00-88,00	25 (29,4)	41 (34,2)	1,29 (0,61; 2,72)	1,37 (0,63; 3,01)	1,28 (0,57-2,88)
≥88,00	42 (49,4)	41 (34,2)	2,16 (1,07; 4,39)	2,52 (1,19; 5,38)	2,47 (1,14; 5,38)
Circunferência quadril (cm) - Tercil					
<97,80	14 (16,5)	40 (33,3)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
97,80-104,50	26 (30,6)	38 (31,7)	1,96 (0,89; 4,29)	1,94 (0,88; 4,27)	1,71 (0,75; 3,87)
≥104,50	45 (52,9)	42 (35,0)	3,06 (1,46; 6,42)	3,07 (1,46; 6,47)	2,91 (1,35; 6,31)
Relação cintura quadril - Tercil					
<0,78	21 (24,7)	37 (30,8)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
0,78 – 0,85	31 (36,5)	42 (35,0)	1,30 (0,64; 2,64)	1,48 (0,70; 3,17)	1,57 (0,72; 3,46)
≥0,85	33 (38,8)	41 (34,2)	1,42 (0,70; 2,87)	1,74 (0,76; 3,98)	1,92 (0,80; 4,60)

OR1: não ajustado. OR2: ajustado para idade e sexo. OR3: ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Abreviações: OR indica *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

Quando as medidas antropométricas de obesidade foram avaliadas como variáveis contínuas (Tabela 6), o IMC (OR 1,09; IC95% 1,03; 1,15), a CA (OR 1,04; IC95% 1,02; 1,07) e a CQ (OR 1,06; IC95% 1,03; 1,10) associaram-se a um aumento do risco de TEV, mesmo mediante ajuste para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio. Por exemplo, a cada incremento de 1 Kg/m<sup>2</sup> no IMC, o risco de TEV aumentou em cerca de 1,10 vezes. Pontua-se, entretanto, que quando a análise foi realizada separadamente de acordo com o sexo, o efeito de medidas antropométricas de obesidade no risco de TEV foi atenuado no grupo dos homens.

**Tabela 6.** Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com medidas antropométricas de obesidade avaliadas como variáveis contínuas

Medidas de obesidade	OR 1 (95% IC)	OR 2 (95% IC)	OR 3 (95% IC)
<b>Todos</b>			
IMC - aumento de 1kg/m <sup>2</sup>	1,10 (1,04; 1,16)	1,10 (1,04; 1,16)	1,09 (1,03; 1,15)
CA - aumento de 1 cm	1,04 (1,02; 1,06)	1,05 (1,02; 1,07)	1,04 (1,02; 1,07)
CQ - aumento de 1cm	1,06 (1,03; 1,09)	1,06 (1,03; 1,10)	1,06 (1,03; 1,10)
RCQ - aumento de 0,01	1,02 (0,99; 1,06)	1,04 (0,99; 1,08)	1,04 (0,99; 1,08)
<b>Mulheres</b>			
IMC - aumento de 1kg/m <sup>2</sup>	1,10 (1,04; 1,17)	1,10 (1,04; 1,17)	1,10 (1,03; 1,17)
CA - aumento de 1 cm	1,05 (1,02; 1,08)	1,05 (1,02; 1,08)	1,05 (1,02; 1,08)
CQ - aumento de 1cm	1,06 (1,02; 1,10)	1,06 (1,02; 1,10)	1,06 (1,03; 1,10)
RCQ - aumento de 0,01	1,04 (1,00; 1,09)	1,04 (1,00; 1,09)	1,04 (0,99; 1,09)
<b>Homens</b>			
IMC - aumento de 1kg/m <sup>2</sup>	1,08 (0,95; 1,24)	1,07 (0,93; 1,23)	1,06 (0,92; 1,22)
CA - aumento de 1 cm	1,04 (0,99; 1,09)	1,04 (0,98; 1,09)	1,03 (0,98; 1,09)
CQ - aumento de 1cm	1,07 (0,99; 1,15)	1,07 (0,99; 1,15)	1,06 (0,99; 1,14)
RCQ - aumento de 0,01	1,03 (0,95; 1,12)	1,00 (0,90; 1,11)	1,01 (0,90; 1,13)

Para todos: OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade e sexo; OR3; ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

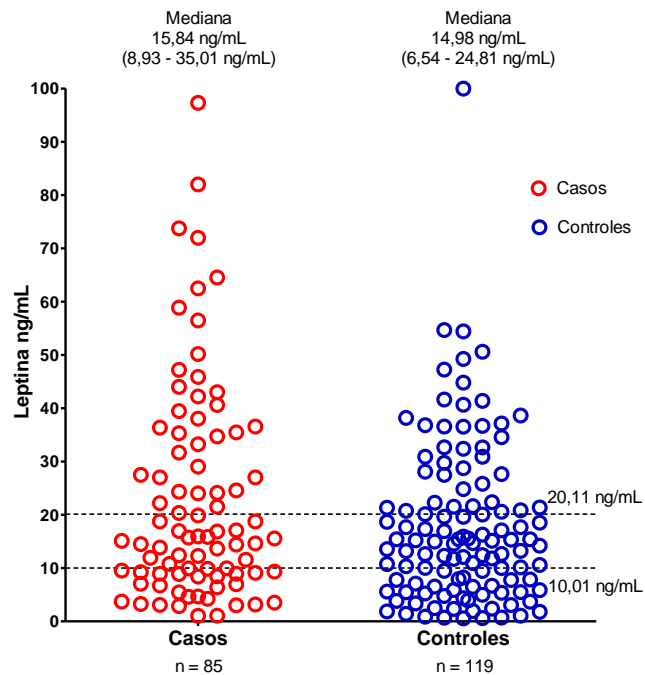
Para mulheres: OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade; OR3; ajustado para idade, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Para homens: OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade; OR3; ajustado para idade, etnia e nível de escolaridade. Abreviações: OR indica *odds ratio*; IC, intervalo de confiança; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; CQ, circunferência quadril; RCQ, relação cintura quadril.

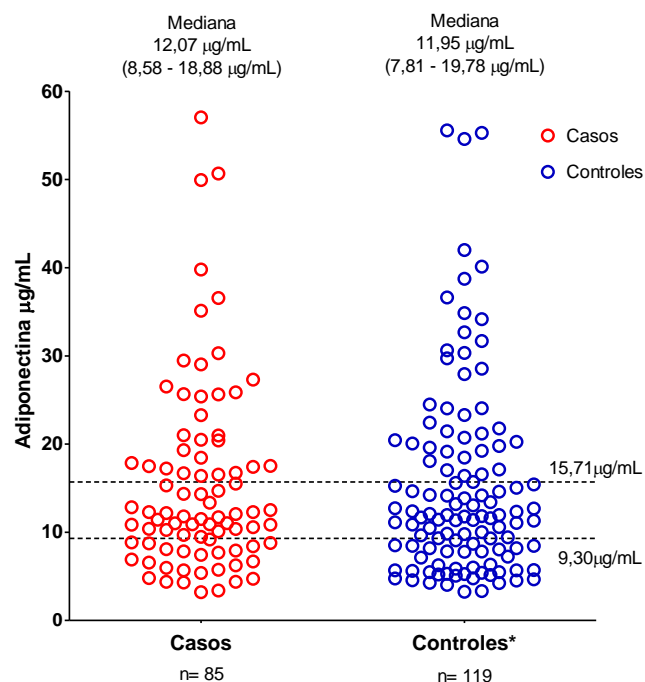
#### 4.3. Relação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina e adiponectina

##### *Níveis de leptina e adiponectina*

Nas Figuras 12 e 13 estão ilustradas as distribuições dos níveis de leptina e adiponectina em todos os pacientes com TEV e controles, com os respectivos tercís estabelecidos a partir da população controle.



**Figura 12.** Níveis plasmáticos de leptina em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles. As linhas pontilhadas representam os tercís obtidos a partir da distribuição dos níveis plasmáticos da leptina em controles. As medianas e variações interquartis (25º percentil - 75º percentil) estão descritas acima de cada coluna do eixo x. A leptina não foi dosada em um controle.



**Figura 13.** Níveis plasmáticos de adiponectina em casos (pacientes com tromboembolismo venoso) e controles. As linhas pontilhadas representam os tercís obtidos a partir da distribuição dos níveis plasmáticos da adiponectina em controles. As medianas e variações interquartis (25º percentil - 75º percentil) estão descritas acima de cada coluna do eixo x. A leptina não foi dosada em um controle. \*Para fins de melhor visualização dos pontos com relação ao eixo Y, optou-se por excluir um ponto com valor de adiponectina de 144,69 µg/mL.

Conforme esperado, a mediana dos níveis de leptina e de adiponectina foi maior em mulheres em comparação aos homens, tanto em pacientes com TEV como em controles (Tabela 7).

**Tabela 7.** Distribuição dos níveis de leptina e de adiponectina de acordo com sexo em controles e pacientes com tromboembolismo venoso

	<b>Casos com TEV (n= 85)</b>	<b>Controles* (n= 119)</b>
<b>Leptina (ng/mL)</b>		
Mulheres	22,20 (12,41 – 39,46) (n= 63)	19,66 (11,80 – 32,40) (n= 79)
Homens	7,68 (3,23 – 9,93) (n= 22)	5,72 (2,41 – 12,41) (n= 40)
<b>Adiponectina (µg/mL)</b>		
Mulheres	14,33 (10,38 - 21,00) (n= 63)	14,18 (9,30 – 21,78) (n= 79)
Homens	8,00 (5,73 – 12,43) (n= 22)	9,46 (5,42 – 12,64) (n= 40)

Variáveis contínuas são apresentadas como mediana e variação interquartil (25º percentil - 75º percentil). \* A leptina e a adiponectina não foram quantificadas em um controle homem. Abreviações: TEV, tromboembolismo venoso.

#### *Relação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina e adiponectina*

Nas Tabelas 8 e 9 estão descritas as associações entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de adipocinas em pacientes com TEV e controles. Todas as medidas de obesidade associaram-se positivamente com os níveis de ln leptina, em pacientes e controles (Tabela 8). Entre controles, em modelos ajustados para idade e sexo (modelo 2) e, subsequentemente, para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio (modelo 3), a diferença nos níveis de ln leptina foi particularmente mais relevante para as medidas que refletem obesidade central (CA e RCQ). Por exemplo, a diferença no nível de ln leptina foi de 0,61 ng/mL (IC 95% 0,46; 0,75) a cada aumento de

1 desvio padrão da CA (11,61 cm) e de 0,54 ng/mL (95% IC 0,36; 0,73) a cada aumento de 1 desvio padrão da RCQ (0,08). Entre pacientes, a associação entre RCQ e níveis de ln leptina foi mais tênue, com uma diferença no nível de ln leptina de 0,28 ng/mL (IC 95% 0,09; 0,47) a cada aumento de 1 desvio padrão da RCQ (0,08) em modelo ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

**Tabela 8.** Associação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina em indivíduos controles e pacientes com tromboembolismo venoso

<b>Controles†</b>				
Diferença nos níveis de ln leptina (ng/mL) (IC 95%)* a cada aumento de 1 desvio padrão de:				
	IMC (DP= 4,73 kg/m <sup>2</sup> )	CA (DP= 11,61 cm)	CQ (DP= 7,73 cm)	RCQ (DP= 0,08)
Modelo 1	0,46 (0,28; 0,63)	0,32 (0,13; 0,50)	0,47 (0,30; 0,65)	0,08 (-0,11; 0,28)
Modelo 2	0,47 (0,33; 0,61)	0,61 (0,46; 0,75)	0,47 (0,34; 0,60)	0,51 (0,32; 0,70)
Modelo 3	0,47 (0,33; 0,61)	0,61 (0,46; 0,75)	0,46 (0,33; 0,60)	0,54 (0,36; 0,73)
<b>Casos com TEV</b>				
Diferença nos níveis de ln leptina (ng/mL) (IC 95%)* a cada aumento de 1 desvio padrão de:				
	IMC (DP= 6,14 kg/m <sup>2</sup> )	CA (DP= 13,21 cm)	CQ (DP= 12,27 cm)	RCQ (DP= 0,08)
Modelo 1	0,62 (0,45; 0,78)	0,45 (0,26; 0,64)	0,56 (0,39; 0,74)	0,04 (-0,17; 0,25)
Modelo 2	0,57 (0,44; 0,70)	0,55 (0,41; 0,68)	0,56 (0,42; 0,70)	0,28 (0,10; 0,46)
Modelo 3	0,57 (0,44; 0,71)	0,55 (0,41; 0,68)	0,57 (0,43; 0,71)	0,28 (0,09; 0,47)

Os níveis de leptina estão transformados em logaritmo natural (ln).

\*Coeficiente de regressão  $\beta$  (IC 95%) obtido através de regressão linear.

†A leptina não foi dosada em um controle homem, pois o mesmo teve sua coleta interrompida por quadro de síndrome vaso-vagal.

Modelo 1: sem ajuste; modelo 2: ajustado para idade e sexo; modelo 3: ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Abreviações: IC, intervalo de confiança; DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; CQ, circunferência quadril; RCQ, relação cintura quadril; TEV, tromboembolismo venoso.

As medidas de obesidade associaram-se negativamente com os níveis de ln adiponectina, em pacientes e controles (Tabela 9). A diferença nos níveis de ln adiponectina foi particularmente mais relevante para as medidas que refletem obesidade central (CA e RCQ), tanto em controles como em pacientes. Por exemplo, a cada aumento de 1 desvio padrão da RCQ (0,08), a diferença no nível de ln adiponectina foi de -0,39  $\mu$ g/mL (IC 95% -0,54; -0,24) em controles e de -0,28  $\mu$ g/mL (IC 95% -0,41; -0,15) em pacientes (modelo 3). As associações da CQ (medida que reflete obesidade periférica) com os níveis de ln adiponectina foram tênues e sem significância estatística em controles e pacientes.



**Tabela 9.** Associação entre medidas antropométricas de obesidade e níveis de adiponectina em indivíduos controles e pacientes com tromboembolismo venoso

<b>Controles†</b>				
Diferença nos níveis de ln adiponectina (µg/mL) (IC 95%)* a cada aumento de 1 desvio padrão de:				
	IMC (DP= 4,73 kg/m <sup>2</sup> )	CA (DP= 11,61 cm)	CQ (DP= 7,73 cm)	RCQ (DP= 0,08)
Modelo 1	-0,20 (-0,32; -0,08)	-0,28 (-0,39; -0,16)	-0,09 (-0,21; 0,04)	-0,34 (-0,45; -0,22)
Modelo 2	-0,19 (-0,31; -0,07)	-0,26 (-0,39; -0,12)	-0,08 (-0,20; 0,05)	-0,39 (-0,54; -0,24)
Modelo 3	-0,19 (-0,32; -0,07)	-0,26 (-0,40; -0,13)	-0,08 (-0,21; 0,04)	-0,39 (-0,54; -0,24)
<b>Casos com TEV</b>				
Diferença nos níveis de ln adiponectina (µg/mL) (IC 95%)* a cada aumento de 1 desvio padrão de:				
	IMC (DP= 6,14 kg/m <sup>2</sup> )	CA (DP= 13,21 cm)	CQ (DP= 12,27 cm)	RCQ (DP= 0,08)
Modelo 1	-0,08 (-0,22; 0,05)	-0,21 (-0,34; -0,08)	-0,02 (-0,16; 0,11)	-0,28 (-0,41; -0,16)
Modelo 2	-0,10 (-0,23; 0,03)	-0,17 (-0,29; -0,04)	-0,02 (-0,16; 0,12)	-0,27 (-0,40; -0,15)
Modelo 3	-0,10 (-0,23; 0,03)	-0,17 (-0,30; -0,05)	-0,02 (-0,16; 0,11)	-0,28 (-0,41; -0,15)

Os níveis de adiponectina estão transformados em logaritmo natural (ln).

\*Coeficiente de regressão  $\beta$  (IC 95%) obtido através de regressão linear.

†A adiponectina não foi dosada em um controle homem, pois o mesmo teve sua coleta interrompida por quadro de síndrome vaso-vagal.

Modelo 1: sem ajuste; modelo 2: ajustado para idade e sexo; modelo 3: ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Abreviações: IC, intervalo de confiança; DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; CQ, circunferência quadril; RCQ, relação cintura quadril; TEV, tromboembolismo venoso.

#### 4.4. Correlação entre níveis de leptina e adiponectina e níveis de fatores de hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório em indivíduos controles e pacientes com TEV

Os valores obtidos dos coeficientes de correlação de postos de Spearman ( $\rho$ ) das variáveis leptina e adiponectina com os níveis de parâmetros relacionadas à hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório estão descritos na Tabela 10. Em casos com TEV e indivíduos controle, foram observadas correlações positivas fracas entre leptina e fibrinogênio (casos:  $\rho = 0,34$ ,  $p < 0,01$ ; controles:  $\rho = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ) e entre leptina e PCR (casos:  $\rho = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ; controles:  $\rho = 0,38$ ,  $p < 0,01$ ). Ao se testar a correlação entre leptina e F1+2, observou-se correção positiva fraca apenas no grupo controle ( $\rho = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ).

Em relação à adiponectina, houve apenas uma correlação negativa fraca entre adiponectina e PAI-1 ( $\rho = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ) no grupo controle. A análise dos coeficientes de correlação de postos de Spearman não demonstra relevância para as demais correlações com a adiponectina (Tabela 10).

**Tabela 10.** Correlação entre níveis de leptina e adiponectina e níveis de fatores da hemostasia, moléculas de adesão e marcador inflamatório

Parâmetros laboratoriais	Casos (n=85)		Controles* (n=120)	
	Spearman's $\rho$	p-valor	Spearman's $\rho$	p-valor
Fibrinogênio (mg/dL)	(n=85)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,34	< 0,01	0,41	< 0,01
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	0,09	0,44	-0,15	0,10
Fator VIII (%)	(n=85)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,22	0,04	0,19	0,04
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	0,07	0,53	-0,04	0,69
FvW (%)	(n=85)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,09	0,44	0,14	0,13
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	-0,05	0,69	-0,04	0,66
F1+2 (pmol/L)	(n=66)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,14	0,28	0,32	<0,01
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	0,20	0,10	0,10	0,28
<i>PAI-1</i> (ng/mL)	(n=85)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,08	0,47	0,15	0,12
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	-0,22	0,04	-0,34	<0,01
Dímero-D (ng/mL FEU)	(n=66)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,08	0,52	0,18	0,05
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	-0,04	0,76	0,11	0,22
P-selectina (ng/mL)	(n=80)		(n=107)	
Leptina (ng/mL)	-0,01	0,90	0,06	0,53
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	-0,13	0,25	-0,20	0,04
<i>ICAM-1</i> (ng/mL)	(n=79)		(n=109)	
Leptina (ng/mL)	0,23	0,04	0,21	0,03
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	0,19	0,09	-0,17	0,09
<i>VCAM-1</i> (ng/mL)	(n=79)		(n=110)	
Leptina (ng/mL)	-0,23	0,05	-0,08	0,43
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	0,26	0,02	-0,02	0,84
PCR (mg/L)	(n=84)		(n=120)	
Leptina (ng/mL)	0,46	< 0,01	0,38	<0,01
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	-0,19	0,09	-0,11	0,22

As dosagens de leptina e adiponectina não foram realizadas em um controle homem, pois o mesmo teve sua coleta interrompida por quadro de síndrome vaso-vagal. Abreviações: FvW, fator de von Willebrand; F1+2, fragmento 1+2 da protrombina; *ICAM-1*, molécula de adesão intercelular tipo-1; *VCAM-1*, molécula de adesão vascular tipo-1; *PAI-1*, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1; PCR, Proteína C Reativa.

#### 4.5. Risco de TEV de acordo com os níveis de leptina e adiponectina

O risco de TEV de acordo com os níveis de leptina e de adiponectina avaliadas como tercís (Tabela 11), como variáveis contínuas (Tabela 12) e como tercís da razão entre leptina e adiponectina (Tabela 13) é a seguir descrito. Não houve associação de risco de TEV para leptina e para adiponectina quando avaliadas por tercís (Tabela 11) e como variáveis contínuas, mesmo nos subgrupos de homens e mulheres (Tabela 12).

**Tabela 11.** Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com tercís de leptina e de adiponectina

	<b>Casos</b> <b>n = 85 (%)</b>	<b>Controles*</b> <b>n = 119 (%)</b>	<b>OR1 (IC95%)</b>	<b>OR2 (IC95%)</b>	<b>OR3 (IC95%)</b>
<b>Leptina (ng/mL)</b>					
<10,01	29 (34,1)	39 (32,8)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
10,01 – 20,11	21 (24,7)	40 (33,6)	0,71 (0,35; 1,44)	0,53 (0,24; 1,19)	0,50 (0,21; 1,16)
≥20,11	35 (41,2)	40 (33,6)	1,18 (0,61; 2,28)	0,85 (0,37; 1,91)	0,79 (0,34; 1,84)
<b>Adiponectina (µg/mL)</b>					
<9,30	25 (29,4)	39 (32,8)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
9,30 – 15,71	29 (34,1)	40 (33,6)	1,13 (0,57; 2,26)	1,05 (0,52; 2,14)	0,91 (0,43; 1,94)
≥15,71	31 (36,5)	40 (33,6)	1,21 (0,61; 2,40)	1,06 (0,51; 2,21)	1,04 (0,49; 2,22)

\* As dosagens de leptina e adiponectina não foram realizadas em um controle homem, pois o mesmo teve sua coleta interrompida por quadro de síndrome vaso-vagal.

OR1: não ajustado. OR2: ajustado para idade e sexo. OR3: ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Abreviações: OR indica *odds ratio*; IC, intervalo de confiança

**Tabela 12.** Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com níveis de leptina e de adiponectina, avaliadas como variáveis contínuas

	OR 1 (95% IC)	OR 2 (95% IC)	OR 3 (95% IC)
<b>Todos</b>			
Leptina (ng/mL) aumento de 1 unidade†	1,31 (0,99; 1,74)	1,29 (0,91; 1,83)	1,32 (0,92; 1,88)
Adiponectina (µg/mL) aumento de 1 unidade†	1,05 (0,69; 1,60)	0,96 (0,62; 1,51)	1,00 (0,63; 1,59)
<b>Mulheres</b>			
Leptina (ng/mL) aumento de 1 unidade†	1,32 (0,85; 2,07)	1,33 (0,85; 2,07)	1,36 (0,85; 2,15)
Adiponectina (µg/mL) aumento de 1 unidade†	1,02 (0,60; 1,73)	1,02 (0,60; 1,72)	1,00 (0,58; 1,73)
<b>Homens</b>			
Leptina (ng/mL) aumento de 1 unidade†	1,26 (0,73; 2,18)	1,19 (0,67; 2,09)	1,24 (0,69; 2,24)
Adiponectina (µg/mL) aumento de 1 unidade†	0,82 (0,35; 1,96)	0,94 (0,38; 2,30)	0,92 (0,35; 2,44)

\*Não foi realizada a análise de adipocinas em um controle homem, pois o mesmo teve sua coleta interrompida por quadro de síndrome vaso-vagal.

† Aumento de 1 unidade em escala logarítmica (ln leptina e ln adiponectina)

Para todos: OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade e sexo; OR3; ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Para mulheres: OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade; OR3; ajustado para idade, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.

Para homens: OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade; OR3; ajustado para idade, etnia e nível de escolaridade.

Abreviações: OR indica *odds ratio*; IC, intervalo de confiança

Na Tabela 13 estão descritas as razões de chances de TEV para a razão leptina/adiponectina, avaliada como tercís. As associações positivas encontradas são consideradas pouco relevantes, visto que não há uma relação linear para o risco de TEV de acordo com o aumento crescente da razão leptina/adiponectina (2º tercíl: OR 1,60; IC95% 0,77; 3,32 *versus* 3º tercíl: OR 1,22; IC95%: 0,57; 2,65), além do amplo IC95% observado.

**Tabela 13.** Razão de chances de tromboembolismo venoso de acordo com tercís da razão entre leptina e adiponectina

	<b>Casos</b> <b>n = 85 (%)</b>	<b>Controles*</b> <b>n = 119 (%)</b>	<b>OR1 (IC95%)</b>	<b>OR2 (IC95%)</b>	<b>OR3 (IC95%)</b>
Razão entre leptina (ng/mL) e adiponectina (µg/mL) (ng/µg)					
<0,66	20 (23,5)	39 (32,8)	1 (referência)	1 (referência)	1 (referência)
0,66 – 1,97	36 (42,4)	40 (33,6)	1,76 (0,87; 3,54)	1,67 (0,82; 3,40)	1,60 (0,77; 3,32)
≥1,97	29 (34,1)	40 (33,6)	1,41 (0,69; 2,91)	1,29 (0,61; 2,72)	1,22 (0,57; 2,65)

\*Não foi realizada a análise de adipocinas em um controle homem, pois o mesmo teve sua coleta interrompida por quadro de síndrome vaso-vagal.

OR1, não ajustado; OR2, ajustado para idade e sexo; OR3; ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio. Abreviações: OR indica *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

## 5. DISCUSSÃO

---

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo investigou a contribuição da obesidade, por meio das medidas antropométricas, e de adipocinas na ocorrência do TEV. Ele envolveu uma população relativamente jovem, sem história de comorbidades classicamente associadas ao TEV e composta por 85 pacientes com primeiro evento de TEV e por 120 controles.

As medidas antropométricas de obesidade associaram-se positivamente com o risco de TEV. Por exemplo, a obesidade definida como  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  <sup>21</sup> associou-se a um aumento do risco de TEV de cerca de 2,5 em comparação com IMC normal. As medidas antropométricas de obesidade associaram-se positivamente com os níveis de leptina e negativamente com os níveis de adiponectina. Os níveis de leptina correlacionaram-se positivamente com fibrinogênio, F1+2 e PCR.

Nesse estudo, não houve contribuição dos níveis de leptina e de adiponectina para o risco de TEV, quando avaliados por tercís, variáveis contínuas e por razão entre leptina e adiponectina.

### *Casuística*

A casuística foi representada por pacientes com evento único de TVP e/ou EP, relativamente jovens e sem doença associada conhecida de natureza neoplásica, inflamatória crônica e cardiovascular, como lúpus eritematoso sistêmico e AVC. Os critérios de inclusão e exclusão aplicados no estudo resultaram em uma casuística elegível bastante homogênea em diversos aspectos clínicos, porém selecionada, representando pouco menos de 40% do total dos pacientes que foram cadastrados com TEV dos serviços da UNIFESP e FMSCSP no período de recrutamento. Ressaltam-se abaixo as limitações e vantagens do recrutamento aplicado:

- Dentre as potenciais limitações destaca-se o fato de a casuística não refletir adequadamente as características demográficas e clínicas que compõem toda a população portadora da doença. Desta forma, o conhecimento gerado nesta pesquisa pode não ser aplicável a todos os pacientes.
- Entre as vantagens do processo de seleção destaca-se que o mesmo permite compor uma casuística bastante homogênea em suas características demográficas e clínicas. A seleção da casuística foi etapa fundamental no desenho deste estudo,

visto que o objetivo da pesquisa era avaliar a associação entre obesidade, adipocinas e TEV, sem a presença, na medida do possível, de fatores que pudessem influenciar o nível de marcadores inflamatórios e de hemostasia, como câncer e doença autoimune.

- Outra limitação diz respeito ao tamanho amostral do estudo. É possível que o tamanho amostral reduzido tenha influenciado na obtenção dos resultados esperados com relação às adipocinas. No entanto, mesmo com a limitação do tamanho amostral, as medidas antropométricas de obesidade associaram-se ao risco de TEV, sobretudo o IMC e a CQ. Desta forma, acreditamos que se houver associação de risco entre leptina, adiponectina e TEV, estas provavelmente serão mais tênues quando comparadas às das medidas antropométricas.

A perda de pacientes elegíveis foi outra possível limitação de nosso estudo. A inclusão não foi possível para 37 pacientes, fato que influenciou para uma amostragem final de casos menor do que a planejada no desenho de estudo inicial ( $n = 120$  casos). Apesar da não inclusão dos 37 candidatos elegíveis, o grupo efetivamente incluído manteve composição semelhante àquela do grupo de todos os candidatos elegíveis, no que diz respeito à distribuição por sexo e idade.

#### *Medidas antropométricas de obesidade e risco de um primeiro evento de TEV*

De forma geral, todas as medidas antropométricas de obesidade se associaram com o risco de um primeiro evento de TEV. A presença de obesidade, avaliada por meio do IMC, aumentou em cerca 2,5 vezes o risco de TEV, achado bem consolidado na literatura.<sup>18; 42</sup>

Ademais, tanto a CQ, medida que reflete o tecido adiposo subcutâneo,<sup>22</sup> como a CA, medida que reflete o tecido adiposo visceral,<sup>22</sup> aumentaram o risco de TEV. O risco foi particularmente mais elevado para a obesidade periférica, representada pela CQ, em modelo ajustado para idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio. Os nossos resultados, além de estarem de acordo com a literatura,<sup>37; 38; 39; 40</sup> reforçam o conceito da importância do tecido adiposo subcutâneo na determinação do risco de TEV, o que difere da trombose arterial, cujo risco está associado principalmente à CA e, portanto, à adiposidade visceral.<sup>18; 40</sup> A CQ (quando estudada por tercís), inclusive,



apresentou a maior razão de risco (OR 2,91; IC 95% 1,35; 6,31) para TEV dentre todas as medidas estudadas.

### *Medidas antropométricas de obesidade e níveis de leptina e adiponectina*

No estudo atual confirmamos, consoante literatura, que os níveis de leptina e adiponectina são maiores em mulheres, quando comparados aos homens.<sup>103; 104; 134; 135; 138; 172</sup> A associação entre medidas antropométricas de obesidade e os níveis de adipocinas (leptina e adiponectina) foi observada tanto em pacientes com TEV, como em controles. Estudos prévios demonstram a associação entre obesidade e os níveis dessas adipocinas.<sup>102; 123; 134; 135; 173</sup>

Para a leptina, houve associação positiva com todas as medidas antropométricas, mesmo em modelos ajustados para potenciais fatores de confusão, como a idade, sexo, etnia, escolaridade e uso de estrogênio. Apesar desse comportamento aparentemente paradoxal, visto que a mesma está relacionada ao mecanismo da saciedade,<sup>57</sup> nossos resultados sugerem um efeito comumente observado em obesos, que é a resistência aos efeitos da leptina endógena.<sup>57; 88; 101; 102; 107</sup>

As medidas de obesidade associaram-se negativamente com os níveis de adiponectina. Ressalta-se que essa associação foi particularmente relevante para as medidas que refletem obesidade abdominal (CA e RCQ,) tanto entre pacientes como controles. É interessante observar que estes achados seguem padrões semelhantes aos já descritos na literatura, nos quais os níveis de adiponectina se mantêm inversamente proporcionais às medidas de obesidade abdominal, mais especificamente à gordura visceral.<sup>134; 173; 174</sup>

### *Correlação entre níveis plasmáticos de adipocinas (leptina e adiponectina) e níveis de fatores de coagulação com comportamento de proteína de fase aguda (fibrinogênio; fator VIII; FVW), PAI-1 e marcadores de geração de trombina (F1+2), fibrinólise (dímero-D), disfunção endotelial (p-selectina; ICAM-1; VCAM-1) e inflamação sistêmica de baixo grau (PCR)*

Dados na literatura mostram que as adipocinas podem influenciar de forma direta ou indireta a hemostasia.<sup>59; 63; 107</sup> Os achados de correlação entre níveis de leptina e de F1+2, que é um marcador de geração de trombina *in vivo*, e de fibrinogênio, fator de

coagulação com comportamento de proteína de fase aguda, reforçam ainda mais a associação desta adipocina com um estado pró-trombótico. O fato de termos observado correlação entre os níveis de leptina e de F1+2 apenas em controles pode ser justificado pelo tamanho amostral reduzido no grupo dos pacientes, visto que a dosagem de F1+2 não foi realizada em 19 pacientes. A associação entre fibrinogênio e leptina já foi demonstrada em estudo inglês conduzido por Wannamethee *et al.*, enquanto que *Guagnano et al.* descreveram a correlação entre leptina e F1+2.<sup>74; 175</sup> Cabe ressaltar que o estudo inglês, que envolveu 3640 homens não diabéticos, demonstrou associação entre os níveis de leptina com níveis de fibrinogênio, dímero-D, FVW e fator VIII, independente da adiposidade abdominal.<sup>175</sup>

A adiponectina correlacionou-se negativamente com o *PAI-1* no grupo controle, fato também já demonstrado na literatura.<sup>176</sup> Chama a atenção que, à semelhança da expressão de adiponectina, a expressão de *PAI-1* também é bastante influenciada pelo tecido adiposo visceral.<sup>19</sup>

A correlação positiva entre leptina e PCR também foi demonstrada neste estudo. Tal fato chama a atenção para o complexo mecanismo envolvendo as alterações metabólicas e inflamatórias relacionadas aos fenômenos trombóticos. A PCR é primariamente sintetizada no fígado, em resposta à estimulação crônica de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6.<sup>59; 177</sup> No entanto, a PCR pode ser expressa também pelo tecido adiposo.<sup>59</sup> Os resultados obtidos são consistentes com achados de estudos observacionais, nos quais os níveis de leptina e de PCR correlacionaram-se<sup>178; 179</sup> e com achado de estudo *in vitro*, no qual observou-se aumento da expressão de PCR em células endoteliais em resposta à leptina.<sup>110</sup>

#### *Adipocinas (leptina e adiponectina) e risco de um primeiro evento de TEV*

Um dos objetivos centrais deste estudo foi avaliar a associação entre os níveis plasmáticos de adipocinas e o risco de um primeiro evento de TEV. Conforme previamente pontuado, os mecanismos pelos quais a obesidade influencia o risco de TEV parecem ser múltiplos e pouco elucidados. O tecido adiposo disfuncional está relacionado a um estado de inflamação sistêmica crônica de baixo grau e de hipercoagulabilidade.<sup>18</sup> Desta forma, as adipocinas (leptina e adiponectina) poderiam mediar, pelo menos parcialmente, o risco trombótico na obesidade, tendo em vista os

efeitos destas adipocinas, já descritos na literatura, na inflamação e hemostasia.<sup>59</sup> Contudo, a literatura é consideravelmente escassa em estudos que avaliam a associação dos níveis de leptina e adiponectina com o risco de TEV. Lu W *et al.* demonstraram em estudo chinês que níveis basais aumentados de leptina se associaram com o risco de TVP no pós-operatório de cirurgia ortopédica.<sup>126</sup> No entanto, deve-se ter cautela na interpretação e extrapolação dos dados obtidos para a população geral, pois trata-se de uma população pequena (n=203) e bem selecionada de pacientes portadores de osteoartrite e com desfecho de TEV provocado (n=35).<sup>126</sup> Em relação à adiponectina, Fernandez *et al.* não observaram diferença significativa de seus níveis entre pacientes com TEV e controles em estudo igualmente com pequeno tamanho amostral (107 casos e 82 controles).<sup>157</sup>

O presente estudo investigou a associação entre níveis de leptina e adiponectina (avaliados por tercís, como variáveis contínuas e como razão entre leptina e adiponectina) e risco de TEV. Embora não tenha sido observada associação significativa entre os níveis de adiponectina e leptina e risco trombótico, é possível que estudos com maior tamanho amostral sejam capazes de demonstrar tal associação. Contudo, a despeito do reduzido tamanho amostral, este estudo foi capaz de demonstrar a associação entre as medidas antropométricas de obesidade e o risco de TEV. Desta forma, é razoável ponderar que se houver associação entre níveis de leptina e adiponectina e risco de TEV, provavelmente tal associação seja mais tênue do que a relação entre medidas de obesidade e TEV.

#### *Força e limitação do estudo*

Um dos aspectos mais importantes deste estudo foi a seleção de sua população. Pacientes e controles foram selecionados entre indivíduos sem história conhecida de comorbidades classicamente associadas ao risco de TEV e que poderiam atuar como fatores de confusão na associação entre obesidade/adipocinas e risco trombótico.

A obtenção das amostras de sangue após o evento trombótico pode ser interpretada como uma limitação do estudo atual, fato, entretanto, que é inerente aos estudos de caso-controle. Os níveis dos marcadores biológicos relacionados à adiposidade, hemostasia e inflamação podem ter sido modificados pelo evento trombótico. Esse fenômeno é conhecido como causalidade reversa, e ocorre quando a exposição

(marcadores acima citados no estudo atual) muda em decorrência do desfecho clínico (TEV no estudo atual). Contudo, cabe pontuar que a coleta de sangue ocorreu pelo menos 6 meses após o evento agudo, período em que se espera que as reações de fase aguda associadas ao evento trombótico tenham em grande parte desaparecido. <sup>180; 181</sup>

A nosso ver, o tamanho amostral foi a principal limitação do estudo atual. Como consequência do tamanho amostral, o papel do acaso nos resultados pode ter sido considerável. Entretanto, cabe ressaltar que apesar da limitação do tamanho amostral, os resultados obtidos estão de acordo com a literatura. Por exemplo, obesidade comportou-se como fator de risco para o TEV, <sup>37; 38; 39; 40; 42</sup> os níveis de leptina e adiponectina foram maiores em mulheres em comparação aos homens <sup>103; 104; 134; 135; 138; 172</sup> e a leptina associou-se positivamente com as medidas antropométricas de obesidade, enquanto que a adiponectina associou-se negativamente. <sup>102; 123; 134; 135; 174</sup> Por fim, os nossos resultados em relação ao papel da leptina e da adiponectina no risco de TEV podem servir de base para a realização de estudos futuros com maior tamanho amostral e de natureza prospectiva.

## 6. CONCLUSÕES

---

Nesse estudo de caso-controle, que envolveu 85 pacientes com evento único de TEV e 120 controles, observou-se:

- 6.1. A obesidade, refletida por meio das medidas antropométricas avaliadas (IMC, CA, CQ e RCQ), associou-se com risco de primeiro evento de TEV, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.
- 6.2. As medidas antropométricas de obesidade (IMC, CA, CQ e RCQ) associaram-se positivamente com os níveis plasmáticos de leptina e negativamente com os níveis de adiponectina, mesmo após ajuste para potenciais fatores de confusão, como idade, sexo, etnia, nível de escolaridade e uso de estrogênio.
- 6.3. Em pacientes com TEV e em controles, houve correlação positiva fraca entre os níveis plasmáticos de leptina e de fibrinogênio, bem como entre os níveis plasmáticos de leptina e os níveis séricos de PCR.
- 6.4. O estudo atual não demonstrou associação entre níveis plasmáticos de leptina ou de adiponectina e risco de um primeiro evento de TEV.

## 7. ANEXOS

---

## **Anexo 1. Termo de consentimento livre e esclarecido para pacientes**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Pacientes**

#### **1 - Título do Estudo:**

“Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle”

#### **2 - Desenho do estudo e objetivo:**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa entender melhor as causas do tromboembolismo venoso, que é a formação de coágulo nas veias. O objetivo deste estudo é investigar se existe associação entre tromboembolismo venoso e obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina, substâncias relacionadas à inflamação e à coagulação e variações genéticas associadas à formação do coágulo. Para atingir os objetivos do estudo, a frequência ou níveis no sangue dos fatores acima mencionados serão comparados entre voluntários com e sem tromboembolismo venoso. O estudo envolve voluntários de três centros de pesquisa: Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM da UNICAMP).

#### **3 – Descrição dos procedimentos a serem realizados:**

Se você aceitar participar do estudo, será necessário obter o seu consentimento, a medida de sua pressão arterial e as medidas para avaliação de obesidade, além de amostras de sangue. Para as amostras de sangue serão coletados em torno de 35 mL por um profissional capacitado.

#### **4 – Descrição de como os testes serão realizados:**

No dia da coleta dos exames será medida inicialmente a sua pressão arterial e você será avaliado para peso, altura, circunferência abdominal e de quadril. Posteriormente, você será submetido à coleta das amostras de sangue por punção de veia do antebraço, no período da manhã e em jejum de 12 horas, com coleta em torno de 09:00h. Para evitar que você fique em jejum prolongado, será ofertado um lanche após a coleta de sangue. Nesta mesma ocasião você responderá a um questionário para avaliação de dados pessoais, dados clínicos e relacionados ao seu estilo de vida, com duração aproximada de 15 minutos.

#### **5 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados:**

O desconforto deste estudo envolve a coleta de exames por punção da veia do antebraço. A grande maioria das punções venosas não resulta em complicação. Há uma pequena porcentagem de indivíduos, entretanto, que podem desenvolver hematoma em local da punção. A ocorrência de hematoma após punção venosa



habitualmente tem resolução em poucos dias, e não interfere na atividade física de rotina. O estudo da obesidade e da medida da pressão arterial será realizado por meio de avaliação indireta com risco mínimo.

**6 – Benefícios da participação no estudo:**

Não há benefício direto para você. Entretanto, a sua participação neste estudo poderá contribuir para um melhor entendimento das causas de tromboembolismo venoso.

**7 – Relação dos procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o participante pode optar:**

O procedimento de punção venosa é até o momento, a única forma possível de obtenção de sangue para a realização dos testes laboratoriais propostos. O estudo da obesidade e da medida da pressão arterial será realizado por meio de avaliação indireta que envolve risco mínimo ao voluntário.

**8 – Garantia de acesso:**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro e a Dra. Vânia Maris Morelli que poderão ser encontradas no endereço: Rua Dr. Diogo de Farias, 824, Hemocentro da UNIFESP, telefone: (11) 5576-4240. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), à Rua Botucatu, 572, 1º andar, cj. 14, telefone: 5571-1062, fax: 5539-7162, e-mail: [cepunifesp@unifesp.br](mailto:cepunifesp@unifesp.br).

**9 - Saída do estudo:**

É garantida a liberdade de retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Caso você desista de participar da pesquisa, poderá solicitar a retirada de suas amostras de sangue do Laboratório da Disciplina de Hematologia da UNIFESP, onde serão guardadas.

**10 – Direito de confidencialidade:**

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Sua identidade será mantida em segredo, quando os resultados deste estudo forem publicados em artigos de revistas científicas ou forem apresentados em temas de aulas e debates.

**11 – Direito de atualização:**

Todos os participantes terão direito de se manterem atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

**12 – Despesas e compensações:**

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, como o transporte para consulta e coleta de exames referentes a este projeto, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. No dia da coleta será oferecido lanche para o desjejum, sem custo para você.

**13 – Danos pessoais:**

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

**14 – Compromisso do pesquisador:**

As suas amostras de DNA e de plasma serão armazenadas no Laboratório da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP, sob responsabilidade da Dra. Vânia Maris Morelli, e serão mantidas em banco de material biológico (Biorrepositório) sem a identificação de seu nome, pois será utilizado código para a identificação. As amostras poderão ser utilizadas para pesquisas futuras relativas ao tromboembolismo venoso. Se isso ocorrer, o novo projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e então você será consultado (a) sobre a permissão do uso deste material.

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_ acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle”**. Eu discuti com a Dra. Vânia Maris Morelli ou com a Dra. Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Você autoriza o armazenamento de seu DNA e de seu plasma para pesquisas futuras?

( ) NÃO.

( ) SIM.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha (para casos de voluntários analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## **Anexo 2. Termo de consentimento livre e esclarecido para indivíduos controles**

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Controles**

#### **1 - Título do Estudo:**

“Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle”

#### **2 - Desenho do estudo e objetivo:**

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa entender melhor as causas do tromboembolismo venoso, que é a formação de coágulo nas veias. O objetivo deste estudo é investigar se existe associação entre tromboembolismo venoso e obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina, substâncias relacionadas à inflamação e à coagulação e variações genéticas associadas à formação do coágulo. Para atingir os objetivos do estudo, a frequência ou níveis no sangue dos fatores acima mencionados serão comparados entre voluntários com e sem tromboembolismo venoso. Caso você aceite participar deste estudo, você participará como controle, e seu sangue será útil para mostrar como estão as quantidades de substâncias no sangue em indivíduos saudáveis com idade e gênero semelhantes aos pacientes com tromboembolismo venoso.

O estudo envolve voluntários de três centros de pesquisa: Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM da UNICAMP).

#### **3 – Descrição dos procedimentos a serem realizados:**

Se você aceitar participar do estudo, será necessário obter o seu consentimento, a medida de sua pressão arterial e as medidas para avaliação de obesidade, além de amostras de sangue. Para as amostras de sangue serão coletados em torno de 35 mL por um profissional capacitado.

#### **4 – Descrição de como os testes serão realizados:**

No dia da coleta dos exames será medida inicialmente a sua pressão arterial e você será avaliado para peso, altura, circunferência abdominal e de quadril. Posteriormente, você será submetido à coleta das amostras de sangue por punção de veia do antebraço, no período da manhã e em jejum de 12 horas, com coleta em torno de 09:00h. Para evitar que você fique em jejum prolongado, será ofertado um lanche após a coleta de sangue. Nesta mesma ocasião você responderá a um questionário para avaliação de dados pessoais, dados clínicos e relacionados ao seu estilo de vida, com duração aproximada de 15 minutos.

**5 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados:**

O desconforto deste estudo envolve a coleta de exames por punção da veia do antebraço. A grande maioria das punções venosas não resulta em complicação. Há uma pequena porcentagem de indivíduos, entretanto, que podem desenvolver hematoma em local da punção. A ocorrência de hematoma após punção venosa habitualmente tem resolução em poucos dias, e não interfere na atividade física de rotina. O estudo da obesidade e da medida da pressão arterial será realizado por meio de avaliação indireta com risco mínimo.

**6 – Benefícios da participação no estudo:**

Não há benefício direto para você. Entretanto, a sua participação neste estudo poderá contribuir para um melhor entendimento das causas de tromboembolismo venoso.

**7 – Relação dos procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o participante pode optar:**

O procedimento de punção venosa é até o momento, a única forma possível de obtenção de sangue para a realização dos testes laboratoriais propostos. O estudo da obesidade e da medida da pressão arterial será realizado por meio de avaliação indireta que envolve risco mínimo ao voluntário.

**8 – Garantia de acesso:**

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são a Dra. Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro e a Dra. Vânia Maris Morelli que poderão ser encontradas no endereço: Rua Dr. Diogo de Farias, 824, Hemocentro da UNIFESP, telefone: (11) 5576-4240. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), à Rua Botucatu, 572, 1º andar, cj. 14, telefone: 5571-1062, fax: 5539-7162, e-mail: [cepunifesp@unifesp.br](mailto:cepunifesp@unifesp.br).

**9 - Saída do estudo:**

É garantida a liberdade de retirada do consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição. Caso você desista de participar da pesquisa, poderá solicitar a retirada de suas amostras de sangue do Laboratório da Disciplina de Hematologia da UNIFESP, onde serão guardadas.

**10 – Direito de confidencialidade:**

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Sua identidade será mantida em segredo, quando os resultados deste estudo forem publicados em artigos de revistas científicas ou forem apresentados em temas de aulas e debates.

**11 – Direito de atualização:**

Todos os participantes terão direito de se manterem atualizados sobre os resultados parciais da pesquisa que sejam de conhecimento dos pesquisadores.

**12 – Despesas e compensações:**

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, como o transporte para consulta e coleta de exames referentes a este projeto, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. No dia da coleta será oferecido lanche para o desjejum, sem custo para você.

**13 – Danos pessoais:**

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

**14 – Compromisso do pesquisador:**

As suas amostras de DNA e de plasma serão armazenadas no Laboratório da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP, sob responsabilidade da Dra. Vânia Maris Morelli, e serão mantidas em banco de material biológico (Biorrepositório) sem a identificação de seu nome, pois será utilizado código para a identificação. As amostras poderão ser utilizadas para pesquisas futuras relativas ao tromboembolismo venoso. Se isso ocorrer, o novo projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), e então você será consultado (a) sobre a permissão do uso deste material.

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, \_\_\_\_\_ acredito ter sido suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle”**. Eu discuti com a Dra. Vânia Maris Morelli ou com a Dra. Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

Você autoriza o armazenamento de seu DNA e de seu plasma para pesquisas futuras?

( ) NÃO.

( ) SIM.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha (para casos de voluntários analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste sujeito para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo

**Anexo 3. Parecer consubstanciado do CEP da UNIFESP – Versão 1**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO - UNIFESP/  
HOSPITAL SÃO PAULO

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle

**Pesquisador:** Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19818613.2.0000.5505

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 354.867

**Data da Relatoria:** 16/08/2013

**Apresentação do Projeto:**

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença frequente na população geral associada à considerável morbidade e mortalidade. O entendimento de seus fatores de risco é etapa fundamental para sua prevenção. A associação entre obesidade e TEV é particularmente importante devido ao aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo. Ressalta-se que a fisiopatologia do TEV na obesidade não está totalmente elucidada. O tecido adiposo sintetiza algumas adipocinas, como leptina, adiponectina e resistina, que podem influenciar a hemostasia e a inflamação. Contudo, a literatura é escassa ou ausente sobre o papel das mesmas no risco de TEV. O objetivo da proposta é investigar o efeito da obesidade e de algumas adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 e citocinas pró-inflamatórias) no risco de TEV, através da comparação de medidas antropométricas de obesidade e de níveis plasmáticos de adipocinas entre pacientes e controles. Em casos e em controles será investigada a correlação entre os níveis de adipocinas e medidas antropométricas de obesidade, níveis de fatores de coagulação com comportamento de proteína de fase aguda e níveis de marcadores de disfunção endotelial, de geração de trombina e de fibrinólise. Como uma extensão dos objetivos deste projeto, propõe-se avaliar o impacto da síndrome metabólica e da resistência à insulina no risco trombótico. Este será um estudo de caso-controle, que incluirá pacientes de

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

**Bairro:** VILA CLEMENTINO

**CEP:** 04.023-061

**UF:** SP

**Município:** SÃO PAULO

**Telefone:** (11)5539-7162

**Fax:** (11)5571-1062

**E-mail:** cepunifesp@unifesp.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO - UNIFESP/  
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 354.867

ambos os sexos, entre 18-60 anos, com evento único de TEV. A inclusão ocorrerá de 6 a 12 meses após o TEV e pelo menos 1 mês após suspensão da anticoagulação. Os controles serão amigos e cônjuges de pacientes, sem antecedente de TEV. Casos e controles serão emparelhados consoante sexo e idade. Estima-se tamanho amostral de 120 casos e de 120 controles. Espera-se que os nossos resultados forneçam subsídios para a melhor compreensão da fisiopatologia do TEV na obesidade, contribuindo para a fundamentação científica de coortes prospectivas e de pesquisas que avaliem medidas mais eficazes de prevenção do TEV na obesidade

Os indivíduos serão incluídos no Hemocentro da UNIFESP quando provenientes da UNIFESP e da FCMSCSP e no Hemocentro de Campinas quando provenientes da UNICAMP. Na data da inclusão, após assinatura do TCLE, serão aferidas pressão arterial e medidas antropométricas de obesidade e coletadas amostras de sangue; o indivíduo fará jejum e ao final responderá a um questionário padronizado. As amostras coletadas no Hemocentro de Campinas serão processadas e transportadas em gelo seco ou refrigeradas (bioquímica) até a UNIFESP.

**Objetivo da Pesquisa:**

Investigar o papel da obesidade, de algumas adipocinas, da síndrome metabólica e da resistência à insulina como fatores de risco de um primeiro evento de TEV através de estudo de caso-controle.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Risco mínimo, desconforto leve no procedimento de coleta de sangue

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os pacientes com TEV serão selecionados entre aqueles admitidos de forma consecutiva nos ambulatórios de anticoagulação da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM da UNICAMP).

O estudo envolve financiamento FAPESP no valor de R\$ 162 000,00

A pesquisadora Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro é aluna de Doutorado com bolsa CNPq (processo: 141796/2012-0).

Haverá armazenamento de material biológico (biorrepositório) contemplado no TCLE

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos obrigatórios apresentados (FOLHA DE ROSTO, PROJETO DE PESQUISA E TCLE para grupo estudo e controle)

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SÃO PAULO  
**Telefone:** (11)5539-7162 **Fax:** (11)5571-1062 **E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO - UNIFESP/  
HOSPITAL SÃO PAULO



Continuação do Parecer: 354.867

**Recomendações:**

NADA CONSTA

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

NADA CONSTA

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SAO PAULO, 09 de Agosto de 2013

---

Assinador por:

**MIRIAN APARECIDA GHIRALDINI FRANCO**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

**Bairro:** VILA CLEMENTINO

**CEP:** 04.023-061

**UF:** SP

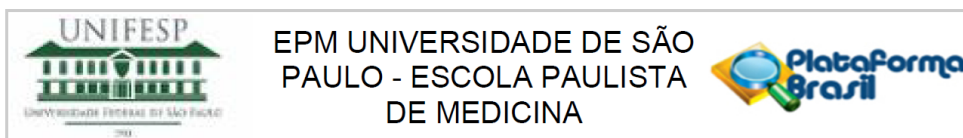
**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)5539-7162

**Fax:** (11)5571-1062

**E-mail:** cepunifesp@unifesp.br

## Anexo 4. Parecer consubstanciado do CEP da UNIFESP – Versão 2



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle

**Pesquisador:** Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 19818613.2.0000.5505

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.113.203

**Data da Relatoria:** 17/06/2015

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda ao protocolo inicial

#### Justificativa da Emenda:

Após a submissão do projeto ao CEP e de sua aprovação, houve mudança na conformação da equipe.

Houve a saída de Rodrigo Gomes Bernardo Cruz, aluno de mestrado em período probatório na UNIFESP e a entrada de Amanda Regina Guimarães de Freitas, pesquisadora associada do projeto e aluna de mestrado matriculada no Programa de Hematologia da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP.

Após a submissão do projeto ao CEP e de sua aprovação, observou-se a necessidade de incluir centro que atuará ativamente na padronização execução e análise crítica dos parâmetros de hemostasia (fibrinogênio; d-dímero; dosagem de FVIII; dosagem de FvW:ag; anticoagulante lúpico). Salienta-se que a proposta é a de que os testes de hemostasia serão realizados nas dependências do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Coração (HCOR), sob a supervisão de profissionais capacitados, utilizando-se equipamento automatizado devidamente calibrado e

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14

**Bairro:** VILA CLEMENTINO

**CEP:** 04.023-061

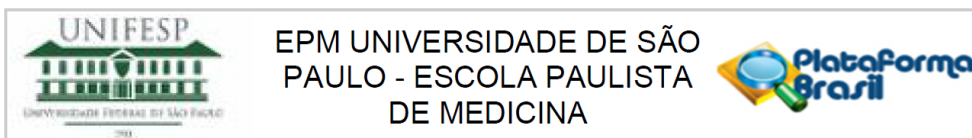
**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

**Telefone:** (11)5571-1062

**Fax:** (11)5539-7162

**E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.113.203

validado, fato que aumentará a precisão dos valores obtidos. As alunas envolvidas no projeto participarão ativamente das etapas citadas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Trata-se da apresentação de emenda ao protocolo

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

sem riscos associados

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Justificativa da Emenda:

Após a submissão do projeto ao CEP e de sua aprovação, houve mudança na conformação da equipe.

Houve a saída de Rodrigo Gomes Bernardo Cruz, aluno de mestrado em período probatório na UNIFESP e a entrada de Amanda Regina Guimarães de Freitas, pesquisadora associada do projeto e aluna de mestrado matriculada no Programa de Hematologia da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da UNIFESP.

Após a submissão do projeto ao CEP e de sua aprovação, observou-se a necessidade de incluir centro que atuará ativamente na padronização execução e análise crítica dos parâmetros de hemostasia (fibrinogênio; d-dímero; dosagem de FVIII; dosagem de FvW:ag; anticoagulante lúpico). Salienta-se que a proposta é a de que os testes de hemostasia serão realizados nas dependências do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital do Coração (HCOR), sob a supervisão de profissionais capacitados, utilizando-se equipamento automatizado devidamente calibrado e validado, fato que aumentará a precisão dos valores obtidos. As alunas envolvidas no projeto participarão ativamente das etapas citadas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados de forma adequada

**Recomendações:**

sem recomendações

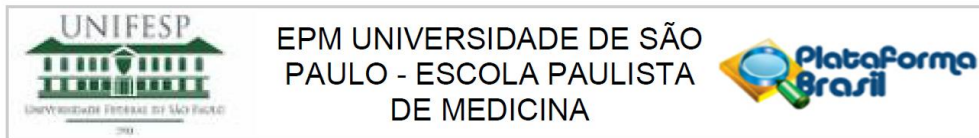
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

EMENDA APROVADA

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.113.203

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PARECER DO RELATOR ACATADO PELO COLEGIADO

SAO PAULO, 18 de Junho de 2015

---

**Assinado por:**  
**Miguel Roberto Jorge**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Botucatu, 572 1º Andar Conj. 14  
**Bairro:** VILA CLEMENTINO **CEP:** 04.023-061  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)5571-1062 **Fax:** (11)5539-7162 **E-mail:** secretaria.cepunifesp@gmail.com

## Anexo 5. Parecer consubstanciado do CEP da FCM da UNICAMP

FACULDADE DE CIENCIAS  
MEDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle

**Pesquisador:** Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19818613.2.3001.5404

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 603.107-0

**Data da Relatoria:** 24/09/2013

#### Apresentação do Projeto:

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença frequente na população geral associada à considerável morbidade e mortalidade. O entendimento de seus fatores de risco é etapa fundamental para sua prevenção. A associação entre obesidade e TEV é particularmente importante devido ao aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo. Ressalta-se que a fisiopatologia do TEV na obesidade não está totalmente elucidada. O tecido adiposo sintetiza algumas adipocinas, como leptina, adiponectina e resistina, que podem influenciar a hemostasia e a inflamação. Contudo, a literatura é escassa ou ausente sobre o papel das mesmas no risco de TEV. O objetivo da proposta é investigar o efeito da obesidade e de algumas adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 e citocinas pró-inflamatórias) no risco de TEV, através da comparação de medidas antropométricas de obesidade e de níveis plasmáticos de adipocinas entre pacientes e controles. Em casos e em controles será investigada a correlação entre os níveis de adipocinas e medidas antropométricas de obesidade, níveis de fatores de coagulação com comportamento de proteína de fase aguda e níveis de marcadores de disfunção endotelial, de geração de trombina e de fibrinólise. Como uma extensão dos objetivos deste projeto, propõe-se avaliar o impacto da síndrome metabólica e da resistência à insulina no risco trombótico. Este será um estudo de caso-controle, que incluirá pacientes de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 603.107-0

ambos os sexos, entre 18-60 anos, com evento único de TEV. A inclusão ocorrerá de 6 a 12 meses após o TEV e pelo menos 1 mês após suspensão da anticoagulação. Os controles serão amigos e cônjuges de pacientes, sem antecedente de TEV. Casos e controles serão emparelhados consoante sexo e idade. Estima-se tamanho amostral de 120 casos e de 120 controles. Espera-se que os nossos resultados forneçam subsídios para a melhor compreensão da fisiopatologia do TEV na obesidade, contribuindo para a fundamentação científica de coortes prospectivas e de pesquisas que avaliem medidas mais eficazes de prevenção do TEV na obesidade.

**Objetivo da Pesquisa:**

Investigar o papel da obesidade, de algumas adipocinas, da síndrome metabólica e da resistência à insulina como fatores de risco de um primeiro evento de TEV através de estudo de caso-controle.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos físicos associados a punção venosa (possibilidade de hematomas, infecção local, etc).

Não há benefícios diretos aos sujeitos de pesquisa. Como benefício global, espera-se que os resultados da pesquisa poderão contribuir para um melhor entendimento das causas de tromboembolismo venoso.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo observacional do tipo caso-controle, com amostra pretendida de 240 sujeitos de pesquisa, sendo 120 sujeitos incluídos no grupo controle (80 mulheres e 40 homens) e 120 sujeitos incluídos ao grupo TEV (80 mulheres e 40 homens).

A pesquisa não inclui sujeitos pertencentes ao grupo de vulneráveis na amostra estudada.

Os pacientes com TEV serão selecionados entre aqueles admitidos de forma consecutiva nos ambulatórios de anticoagulação da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP) e do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Hemocentro/UNICAMP).

A pesquisadora apresenta dois Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), um será aplicado aos sujeitos de pesquisa do grupo controle e outro aplicado aos sujeitos de pesquisa do grupo de pacientes. No primeiro caso, a pesquisadora esclarece o sujeito claramente que ele está participando da pesquisa na condição de caso "controle", justificando a importância da participação do mesmo.

Como a pesquisa prevê o armazenamento de material biológico, o TCLE contempla a declaração de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



FACULDADE DE CIENCIAS  
MEDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 603.107-0

que toda nova pesquisa a ser realizada com o material armazenado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e que o voluntário sempre será consultado sobre a permissão do uso deste material. O TCLE contempla também, campo para consentimento do sujeito da pesquisa, autorizando ou não o armazenamento do material biológico humano;

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados:

1. Protocolo de Pesquisa gerado pela Plataforma Brasil com todos os itens preenchidos. O orçamento indica financiamento da pesquisa através de agência de fomento à pesquisa FAPESP com custo estimado em R\$161.701,19;
2. Folha de Rosto preenchida e assinada pelo pesquisador responsável e por responsável da Instituição Proponente;
3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentado e adequado;
4. Parecer consubstanciado da Instituição Proponente, indicando "aprovação" do projeto;
5. Declaração do responsável legal da Instituição CoParticipante (Hemocentro/Unicamp) afirmando ciência e concordância com a realização da pesquisa proposta;
6. Declarações dos pesquisadores das instituições proponente e coparticipantes envolvidos no desenvolvimento do projeto afirmando ciência e participação na pesquisa;
7. Projeto de Pesquisa Completo anexado à Plataforma Brasil.

**Recomendações:**

--

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado. Documentos estão em acordo com a Resolução 466-2012-CNS, MS.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Situação do parecer discutido em reunião plenária do CEP, em 24-09-2013.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
UF: SP Município: CAMPINAS  
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



FACULDADE DE CIENCIAS  
MEDICAS - UNICAMP  
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 603.107-0

CAMPINAS, 12 de Abril de 2014

---

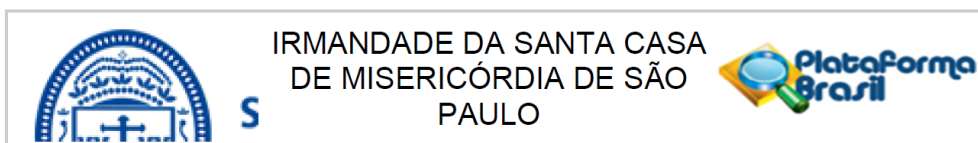
Assinador por:

**Fátima Aparecida Bottcher Luiz**  
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 603107 gerado na data 01/10/2013 16:31:33, onde o número CAAE foi alterado de 19818613.2.0000.5505 para 19818613.2.3001.5404.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

## Anexo 6. Parecer consubstanciado do CEP da FCMSCMSP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle

**Pesquisador:** Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19818613.2.3002.5479

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 603.109-0

**Data da Relatoria:** 18/09/2013

#### Apresentação do Projeto:

O tromboembolismo venoso (TEV) é uma doença frequente na população geral associada à considerável morbidade e mortalidade. O entendimento de seus fatores de risco é etapa fundamental para sua prevenção. A associação entre obesidade e TEV é particularmente importante devido ao aumento da prevalência da obesidade em todo o mundo. Ressalta-se que a fisiopatologia do TEV na obesidade não está totalmente elucidada. O tecido adiposo sintetiza algumas adipocinas, como leptina, adiponectina e resistina, que podem influenciar a hemostasia e a inflamação. Contudo, a literatura é escassa ou ausente sobre o papel das mesmas no risco de TEV.

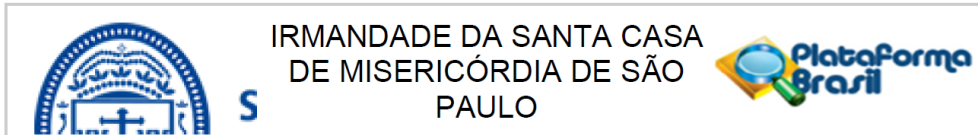
#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar o efeito da obesidade e de algumas adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 e citocinas próinflamatórias) no risco de TEV, através da comparação de medidas antropométricas de obesidade e de níveis plasmáticos de adipocinas entre pacientes e controles.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há benefícios diretos aos sujeitos de pesquisa. Como benefício global, espera-se que os resultados da pesquisa poderão contribuir para um melhor entendimento das causas de

**Endereço:** SANTA ISABEL  
**Bairro:** VILA BUARQUE  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO **CEP:** 01.221-010  
**Telefone:** (11)2176-7689 **Fax:** (11)2176-7688 **E-mail:** cepsc@santacasasp.org.br



Continuação do Parecer: 603.109-0

tromboembolismo venoso.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo observacional do tipo caso-controle, com amostra pretendida de 240 sujeitos de pesquisa, sendo 120 sujeitos incluídos no grupo controle (80 mulheres e 40 homens) e 120 sujeitos incluídos ao grupo TEV (80 mulheres e 40 homens).

A pesquisa não inclui sujeitos pertencentes ao grupo de vulneráveis na amostra estudada.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos de acordo.

**Recomendações:**

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

SAO PAULO, 12 de Abril de 2014

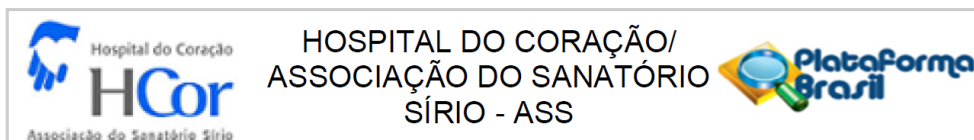
---

Assinador por:  
Nelson Keiske Ono  
(Coordenador)

Este parecer reemitido substitui o parecer número 603109 gerado na data 24/02/2014 14:59:48, onde o número CAAE foi alterado de 19818613.2.0000.5505 para 19818613.2.3002.5479.

Endereço: SANTA ISABEL		CEP: 01.221-010
Bairro: VILA BUARQUE		
UF: SP	Município: SAO PAULO	
Telefone: (11)2176-7689	Fax: (11)2176-7688	E-mail: cepsc@santacasasp.org.br

## Anexo 7. Parecer consubstanciado do CEP do HCOR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do papel da obesidade e de adipocinas como fatores de risco de tromboembolismo venoso - um estudo de caso-controle

**Pesquisador:** Patrícia Nunes Bezerra Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19818613.2.3003.0060

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.201.278

#### Apresentação do Projeto:

O objetivo da proposta é investigar o efeito da obesidade e de algumas adipocinas (leptina, adiponectina, resistina, inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 e citocinas pró-inflamatórias) no risco de TEV, através da comparação de medidas antropométricas de obesidade e de níveis plasmáticos de adipocinas entre pacientes e controles. Em casos e em controles será investigada a correlação entre os níveis de adipocinas e medidas antropométricas de obesidade, níveis de fatores de coagulação com comportamento de proteína de fase aguda e níveis de marcadores de disfunção endotelial, de geração de trombina e de fibrinólise. Como uma extensão dos objetivos deste projeto, propõe-se avaliar o impacto da síndrome metabólica e da resistência à insulina no risco trombótico. Este será

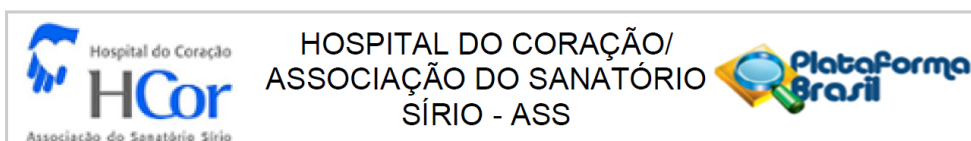
um estudo de caso-controle, que incluirá pacientes de ambos os sexos, entre 18-60 anos, com evento único de TEV. A inclusão ocorrerá de 6 a 12

meses após o TEV e pelo menos 1 mês após suspensão da anticoagulação. Os controles serão amigos e cônjuges de pacientes, sem antecedente de TEV. Casos e controles serão emparelhados consoante sexo e idade. Estima-se tamanho amostral de 120 casos e de 120 controles.

#### Objetivo da Pesquisa:

Investigar o papel da obesidade, de algumas adipocinas, da síndrome metabólica e da resistência à

<b>Endereço:</b> Rua Abrão Dib, 50 - Térreo	<b>CEP:</b> 04.004-030
<b>Bairro:</b> Paraíso	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO PAULO
<b>Telefone:</b> (11)3886-4688	<b>Fax:</b> (11)3886-4689
<b>E-mail:</b> etica.pesquisa@hcor.com.br	



Continuação do Parecer: 1.201.278

insulina como fatores de risco de um primeiro evento de TEV através de estudo de caso-controle.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

O desconforto deste estudo envolve a coleta de exames por punção da veia do antebraço. A grande maioria das punções venosas não resulta em complicação. Há uma pequena porcentagem de indivíduos, entretanto, que podem desenvolver hematoma em local da punção. A ocorrência de hematoma após punção venosa habitualmente tem resolução em poucos dias, e não interfere na atividade física de rotina. Não há benefício direto para o indivíduo do estudo

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo de grande interesse científico, com serviços e escolas médicas de grande confiabilidade e reprodutibilidade, capaz de trazer informações importantes para o entendimento sobre a correlação da investigação.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

TCLE adequado, bem informado e esclarecido aos pacientes. Conforme Emenda de parecer 354.865 de 29/05/2015, houve a saída do Sr. Rodrigo Gomes Bernardo Cruz do projeto com a entrada de outra pessoa, mas no TCLE continua seu nome para o contato dos pacientes.

**Recomendações:**

Tirar ou substituir o Sr. Rodrigo Gomes Bernardo Cruz do TCLE a partir dessa data

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendencia conforme recomendação

**Considerações Finais a critério do CEP:**

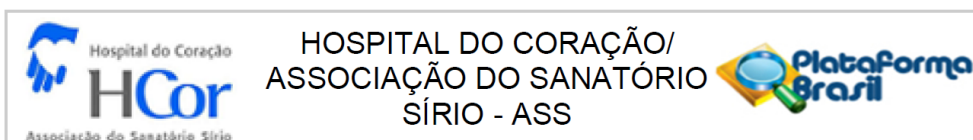
Conforme informação da pesquisadora uma nova emenda está sendo submetida no centro coordenador para inserção da nova versão do TCLE de acordo com solicitação do relator.

Os relatores em bloqueio ético não tiveram poder de voto na aprovação do projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Estudo Caso-Controle_ Obesidade-Adipocinas_TEV_CEP.docx	19/07/2013 11:41:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-Projeto Obesidade-Adipocinas-TEV - Controles.doc	19/07/2013 11:41:49		Aceito

Endereço: Rua Abrão Dib, 50 - Térreo  
 Bairro: Paraíso CEP: 04.004-030  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)3886-4688 Fax: (11)3886-4689 E-mail: etica.pesquisa@hcor.com.br

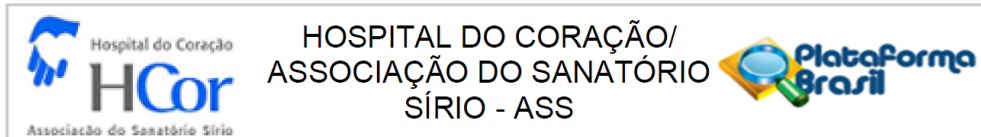


Continuação do Parecer: 1.201.278

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE-Projeto Obesidade-Adipocinas-TEV.doc	19/07/2013 11:42:03		Aceito
Outros	Questionário Controle.doc	19/07/2013 11:42:53		Aceito
Outros	Questionário Paciente.doc	19/07/2013 11:43:31		Aceito
Outros	Carta de anuência Chefe da disciplina UNIFESP.pdf	19/07/2013 11:44:15		Aceito
Outros	Declaração Ana Dâmaso.pdf	19/07/2013 11:44:44		Aceito
Outros	Declaração Dra. Vânia Morelli.pdf	19/07/2013 11:45:27		Aceito
Outros	Declaração coordenadora do Hemocentro UNICAMP.pdf	19/07/2013 11:46:47		Aceito
Outros	Declaração Dra Fernanda Orsi.pdf	19/07/2013 11:47:09		Aceito
Outros	Declaração Dra Joyce.pdf	19/07/2013 11:47:30		Aceito
Outros	Declaração Dr. Carlos Chiattonne.pdf	19/07/2013 11:47:53		Aceito
Outros	Declaração Dra. Ana Clara Kneese.pdf	19/07/2013 11:48:08		Aceito
Outros	CEPUNIFESP387265.pdf	19/07/2013 11:49:03		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	19/07/2013 11:56:20		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_198186.pdf	19/07/2013 11:59:59		Aceito
Outros	Carta de anuência Responsável Técnico Laboratório de Análises Clínicas HCOR.pdf	06/06/2015 17:03:23		Aceito
Outros	Declaração Marinez.pdf	06/06/2015 17:04:15		Aceito
Outros	Carta de responsabilidade pesquisador principal _ CEP HCOR.pdf	06/06/2015 17:05:42		Aceito
Outros	cadastro pesquisador principal_ CEP HCOR.pdf	06/06/2015 17:06:41		Aceito
Outros	Declaração Amanda Regina.pdf	06/06/2015 17:07:43		Aceito
Outros	Emenda plataforma Brasil 06_2015.pdf	06/06/2015 17:09:25		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_528590 E1.pdf	06/06/2015 17:19:05		Aceito

**Situação do Parecer:**

**Endereço:** Rua Abrão Dib, 50 - Térreo  
**Bairro:** Paraíso **CEP:** 04.004-030  
**UF:** SP **Município:** SÃO PAULO  
**Telefone:** (11)3886-4688 **Fax:** (11)3886-4689 **E-mail:** etica.pesquisa@hcor.com.br



Continuação do Parecer: 1.201.278

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 26 de Agosto de 2015

---

**Assinado por:**  
**Sergio Domingos Vieira**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Abrão Dib, 50 - Térreo  
**Bairro:** Paraíso **CEP:** 04.004-030  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)3886-4688 **Fax:** (11)3886-4689 **E-mail:** etica.pesquisa@hcor.com.br

## Anexo 8. Questionário padronizado pacientes

1

### PROJETO DE PESQUISA

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DA OBESIDADE E DE ADIPOCINAS COMO FATORES DE RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO - UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

**PACIENTE - IDENTIFICAÇÃO TUBOS DE COLETA:** \_\_\_\_\_

**DATA DA COLETA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**LOCAL DE COLETA:** ( ) HEMOCENTRO UNIFESP ( ) HEMOCENTRO UNICAMP

**ORIGEM DO RECRUTAMENTO:** ( ) UNIFESP ( ) FCM UNICAMP ( ) FCMSCSP

### 1. DADOS PESSOAIS

**NOME:** \_\_\_\_\_

**SEXO:** ( ) M ( ) F **DATA DE NASCIMENTO:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **IDADE ATUAL:** \_\_\_\_

**IDADE NA TROMBOSE:** \_\_\_\_ **NATURAL:** \_\_\_\_ **PROCEDENTE:** \_\_\_\_

**RG:** \_\_\_\_ **REGISTRO DO HOSPITAL DE ORIGEM:** \_\_\_\_

**ENDEREÇO:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_**CEP:** \_\_\_\_\_

**TEL CEL:** \_\_\_\_ **TEL FIXO:** \_\_\_\_ **TEL RECADO:** \_\_\_\_

**TELEFONE COMERCIAL:** \_\_\_\_ **E-MAIL:** \_\_\_\_\_

### NÍVEL DE ESCOLARIDADE

Grau	Sem Instrução e Fundamental Incompleto	Fundamental Completo e Médio Incompleto	Médio Completo e Superior Incompleto	Superior Completo	Não determinado
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>

**Profissão:** \_\_\_\_\_



**CLASSIFICAÇÃO DO RENDIMENTO DOMICILIAR MENSAL (BASEADO NO SALÁRIO MÍNIMO VIGENTE)**

Salários	Até 1/4	Mais de 1/4 a 1/2	Mais de 1/2 a 1	Mais de 1 a 2	Mais de 2 a 3
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )
	Mais de 3 a 5	Mais de 5 a 10	Mais de 10 a 15	Mais de 15 a 20	Mais de 20 a 30
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )
	Mais de 30	Sem Rendimento			
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>

Valor do rendimento: R\$ \_\_\_\_\_

Salário mínimo vigente: R\$ \_\_\_\_\_

**ETNIA**

Auto declaração da cor da pele de acordo com o IBGE

Branca	
Preta	
Parda	
Amarela	
Indígena	

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>

**2. DADOS DA TROMBOSE**

2.1. Data da trombose: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**2.2. Local da trombose**

TVP de membro inferior ( ) D ( ) E

Método diagnóstico: ( ) Ultrassom com doppler ( ) Tomografia (protocolo TEP) ( ) outro \_\_\_\_\_

Descrever segmentos venosos acometidos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Embolia Pulmonar

Método diagnóstico: ( ) Tomografia (protocolo TEP) ( ) Cintilografia ventilação / perfusão ( ) outro \_\_\_\_\_

Descrever: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**2.3. Fator desencadeante**

( ) Espontânea

( ) Provocada

( ) Hormônio (vide adiante questões específicas acerca de hormônio)

( ) Gestação (\_\_\_\_\_ semanas de idade gestacional)

( ) Puerpério (\_\_\_\_\_ dias após o parto)

( ) Cirurgia

Tipo de cirurgia: \_\_\_\_\_

Após quanto tempo da cirurgia apresentou o TEV? \_\_\_\_\_

( ) Trauma

Tipo de trauma: \_\_\_\_\_

Após quanto tempo do trauma apresentou o TEV? \_\_\_\_\_

( ) Hospitalização (não cirúrgica)

Motivo da hospitalização: \_\_\_\_\_

Local e período da hospitalização: \_\_\_\_\_

Após quanto tempo do início da hospitalização apresentou o TEV? \_\_\_\_\_

( ) Viagem prolongada

Tipo de viagem: ( ) rodoviária ( ) aérea ( ) outra \_\_\_\_\_

Locais de partida e de destino e tempo em horas de viagem: \_\_\_\_\_

Após quanto tempo do início da viagem apresentou o TEV? \_\_\_\_\_

( ) Fratura

Tipo de fratura: \_\_\_\_\_

Após quanto tempo da fratura apresentou o TEV? \_\_\_\_\_

( ) Imobilização por outra razão

Motivo da imobilização: \_\_\_\_\_

Após quanto tempo do início da imobilização apresentou o TEV?: \_\_\_\_\_

No período que antecedeu o TEV apresentou infecção / inflamação aguda?

( ) NÃO

( ) Sim. Descreva: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### 2.4 Anticoagulação

Anticoagulante(s) utilizado(s) no longo prazo: \_\_\_\_\_

Início da anticoagulação: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Término da anticoagulação: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Tempo de anticoagulação: \_\_\_\_\_ (meses)

Tempo entre o término da anticoagulação e a coleta das amostras: \_\_\_\_\_ (meses)

Tempo entre o evento de TEV e coleta das amostras: \_\_\_\_\_ (meses)

### 3. ANTECEDENTES MÓRBIDOS

#### 3.1. Hipertensão arterial sistêmica

( ) Não

( ) Sim. Quando (pelo menos o ano) descobriu possuir hipertensão? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Uso de medicação

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

#### 3.2. Dislipidemia

( ) Não

( ) Sim. Quando (pelo menos o ano) descobriu possuir dislipidemia? \_\_\_\_\_

Uso de medicação

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 3.3. Diabetes Mellitus

( ) Não

( ) Sim. Quando (pelo menos o ano) descobriu possuir diabetes? \_\_\_\_\_

Uso de medicação

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 3.4. Outras doenças

( ) Não

( ) Sim. Especificar:

Doença: \_\_\_\_\_ Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Uso de medicação: \_\_\_\_\_

Doença: \_\_\_\_\_ Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Uso de medicação: \_\_\_\_\_

### 3.5. Inibidores do apetite

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

**3.6. Outras medicações em uso:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### **4. HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA**

##### **4.1. Contracepção Hormonal**

( ) Nunca

( ) Pregressa. Havia parado há mais de 3 meses do evento de TEV

( ) Atual. Estava em uso ou parou há menos de 3 meses do evento de TEV (parou há \_\_\_\_ dias do TEV)

**Descrever contraceptivos hormonais já utilizados:**

Obrigatório nome comercial ou genérico da droga: \_\_\_\_\_

Início do uso: \_\_\_\_\_ Término do uso: \_\_\_\_\_

Obrigatório nome comercial ou genérico da droga: \_\_\_\_\_

Início do uso: \_\_\_\_\_ Término do uso: \_\_\_\_\_

A paciente está em uso de contracepção hormonal no momento da coleta? Comente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

##### **4.2. Terapia de reposição hormonal (TRH)**

( ) Nunca

( ) Pregressa. Havia parado há mais de 3 meses do evento de TEV

( ) Atual. Estava em uso ou parou há menos de 3 meses do evento de TEV (parou há \_\_\_\_ dias do TEV)

**Descrever TRH utilizada**

Obrigatório nome comercial ou genérico da droga: \_\_\_\_\_

Início do uso: \_\_\_\_\_ Término do uso: \_\_\_\_\_

**4.3. Antecedente obstétrico**

Gestação n = \_\_\_\_\_ Parto n = \_\_\_\_\_ Abortos n = \_\_\_\_\_

Menarca: \_\_\_\_\_

Menopausa: \_\_\_\_\_

**5. HÁBITOS****5.1. Tabagismo**

( ) Nunca – fumou menos que um total de 100 cigarros

( ) Progresso - parou há 1 ano ou mais do momento da inclusão

( ) Atual

( ) no momento da coleta

( ) parou há \_\_\_\_\_ meses da coleta

JANJIGIAN, Y. Y. et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, v. 116, p. 670-5, 2010

**Tabagista progresso/atual:**

Quantidade de cigarros por dia: \_\_\_\_\_

Tempo de uso (em anos): \_\_\_\_\_

Carga Tabágica: \_\_\_\_\_ maços/ano

Parou há \_\_\_\_\_ meses do evento de TEV

**5.2. Exercício Físico**

Pratica exercícios físicos:

Sim ( ) Não ( )

Se sim, Qual: \_\_\_\_\_

Quantas vezes por semana? \_\_\_\_\_

**6. EVENTOS RECENTES**

6.1. Febre nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8

6.2. Infecção nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6.3. Medicamentos de uso esporádico (p.ex., antibióticos e anti-inflamatórios) nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6.4. Cirurgia nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6.5. Outros eventos (ex. hospitalização, doenças) nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6.6. Gravidez

( ) Não

( ) Sim (excluir)

6.7. Puerpério (até 6 semanas)

( ) Não

( ) Sim (excluir)

## 7. AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Repouso de 5 min sentado ( )

Medidas da pressão arterial sentado	PAs (mmHg)	PAd (mmHg)
Primeira		
Segunda, 2 minutos após a primeira		
Terceira, adicional		
Quarta, adicional		

Nome do Responsável pela aferição:

## 8. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Medidas antropométricas	Valor
Peso (kg)	
Altura (m)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	
CA (cm)	
CQ (cm)	
RCQ	

Nome do Responsável pela aferição:

## 9. DADOS DA COLETA

Hora da coleta: \_\_\_\_\_ Tempo de Jejum: \_\_\_\_\_ Número de punções venosas: \_\_\_\_\_

Condições de coleta: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável pela coleta:



## 10. AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DA SÍNDROME PÓS-TROMBÓTICA

## Escala de Villalta

Sinais e Sintomas	Nenhum	Discreto	Moderado	Grave
Sintomas				
Dor	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Caimbra	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Peso	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Parestesia	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Prurido	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Sinais				
Edema pré-tibial	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Endurecimento da pele	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Hiperpigmentação	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Vermelhidão	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Ectasia venosa	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Dor à compressão da panturrilha	0 pontos	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Úlcera Venosa	Presente	Ausente		

Kahn, S.R., Measurement properties of the Villalta scale to define and classify the severity of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Haemost, 2009. 7(5): p. 884-8.

Total de pontos: \_\_\_\_\_

05 a 09 pontos = SPT discreta  
 10 a 14 pontos= SPT moderada  
 ≥15 pontos ou úlcera= SPT grave

Diagnóstico:

( ) Sim

( ) Discreta      ( ) Moderada      ( ) Grave

( ) Não

Nome do Responsável pela aferição:

\_\_\_\_\_

## Anexo 9. Questionário padronizado controles

1

### PROJETO DE PESQUISA

**AValiação DO PAPEL DA OBESIDADE E DE ADIPOCINAS COMO FATORES DE RISCO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO - UM ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

**CONTROLE - IDENTIFICAÇÃO TUBOS DE COLETA:** \_\_\_\_\_

**DATA DA COLETA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**LOCAL DE COLETA:** ( ) HEMOCENTRO UNIFESP ( ) HEMOCENTRO UNICAMP

**ORIGEM DO RECRUTAMENTO:** ( ) UNIFESP ( ) FCM UNICAMP ( ) FCMSCSP

**NOME DO CASO QUE INDICOU O CONTROLE:** \_\_\_\_\_

### 1. DADOS PESSOAIS

**NOME:** \_\_\_\_\_

**SEXO:** ( ) M ( ) F **DATA DE NASCIMENTO:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ **IDADE ATUAL:** \_\_\_\_\_

**IDADE:** \_\_\_\_\_ **NATURAL:** \_\_\_\_\_ **PROCEDENTE:** \_\_\_\_\_

**RG:** \_\_\_\_\_ **REGISTRO DO HOSPITAL DE ORIGEM:** \_\_\_\_\_

**ENDEREÇO:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ **CEP:** \_\_\_\_\_

**TEL CEL:** \_\_\_\_\_ **TEL FIXO:** \_\_\_\_\_ **TEL RECADO:** \_\_\_\_\_

**TELEFONE COMERCIAL:** \_\_\_\_\_ **E-MAIL:** \_\_\_\_\_

### NÍVEL DE ESCOLARIDADE

Grau	Sem Instrução e Fundamental Incompleto	Fundamental Completo e Médio Incompleto	Médio Completo e Superior Incompleto	Superior Completo	Não determinado
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>

**Profissão:** \_\_\_\_\_

**CLASSIFICAÇÃO DO RENDIMENTO DOMICILIAR MENSAL (BASEADO NO SALÁRIO MÍNIMO VIGENTE)**

Salários	Até 1/4	Mais de 1/4 a 1/2	Mais de 1/2 a 1	Mais de 1 a 2	Mais de 2 a 3
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )
	Mais de 3 a 5	Mais de 5 a 10	Mais de 10 a 15	Mais de 15 a 20	Mais de 20 a 30
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )
	Mais de 30	Sem Rendimento			
Assinalar	( )	( )	( )	( )	( )

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>

Valor do rendimento: R\$ \_\_\_\_\_

Salário mínimo vigente: R\$ \_\_\_\_\_

**ETNIA**

Auto declaração da cor da pele de acordo com o IBGE

Branca	
Preta	
Parda	
Amarela	
Indígena	

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/>

**2. ANTECEDENTES MÓRBIDOS****2.1. Trombose**

( ) NÃO

( ) SIM. FATOR DE EXCLUSÃO Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Trombose venosa sintomática:**

Trombose de membros ( ) SIM ( ) NÃO

Embolia Pulmonar ( ) SIM ( ) NÃO

Outras ( ) SIM ( ) NÃO

**Trombose arterial sintomática:**

AVCI ( ) SIM ( ) NÃO

IAM ( ) SIM ( ) NÃO

Angina com tratamento ( ) SIM ( ) NÃO

**2.2. Hipertensão arterial sistêmica**

( ) Não

( ) Sim. Quando (pelo menos o ano) descobriu possuir hipertensão? \_\_\_\_\_

---

Uso de medicação

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 2.3. Dislipidemia

( ) Não

( ) Sim. Quando (pelo menos o ano) descobriu possuir dislipidemia? \_\_\_\_\_

Uso de medicação

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### 2.4. Diabetes Mellitus

( ) Não

( ) Sim. Quando (pelo menos o ano) descobriu possuir diabetes? \_\_\_\_\_

---

Uso de medicação

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**2.5. Outras doenças**

( ) Não

( ) Sim. Especificar:

Doença: \_\_\_\_\_ Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Uso de medicação: \_\_\_\_\_

Doença: \_\_\_\_\_ Tempo de doença: \_\_\_\_\_

Uso de medicação: \_\_\_\_\_

**2.6. Inibidores do apetite**

( ) Não

( ) Sim

Nome da droga: \_\_\_\_\_

Data de Início \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ainda usa: SIM ( ) NÃO ( ) Quando parou: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**2.7. Outras medicações em uso:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**3. HISTÓRIA GINECO-OBSTÉTRICA****3.1. Contracepção Hormonal**

( ) Nunca

( ) Pregressa. Havia parado há mais de 1 mês da coleta

( ) Atual. Estava em uso ou parou há menos de 1 mês da coleta (parou há \_\_\_\_ dias da coleta)

**Descrever contraceptivos hormonais já utilizados:**

Obrigatório nome comercial ou genérico da droga: \_\_\_\_\_

Início do uso: \_\_\_\_\_ Término do uso: \_\_\_\_\_

Obrigatório nome comercial ou genérico da droga: \_\_\_\_\_

5

Início do uso: \_\_\_\_\_ Término do uso: \_\_\_\_\_

A paciente está em uso de contracepção hormonal no momento da coleta? Comente: \_\_\_\_\_

### 3.2. Terapia de reposição hormonal (TRH)

( ) Nunca

( ) Pregressa. Havia parado há mais de 1 mês da coleta

( ) Atual. Estava em uso ou parou há menos de 1 mês da coleta (parou há \_\_\_\_\_ dias da coleta)

#### Descrever TRH utilizada

Obrigatório nome comercial ou genérico da droga: \_\_\_\_\_

Início do uso: \_\_\_\_\_ Término do uso: \_\_\_\_\_

### 3.3. Antecedente obstétrico

Gestação n = \_\_\_\_\_ Parto n = \_\_\_\_\_ Abortos n = \_\_\_\_\_

Menarca: \_\_\_\_\_

Menopausa: \_\_\_\_\_

## 4. HÁBITOS

### 4.1. Tabagismo

( ) Nunca – fumou menos que um total de 100 cigarros

( ) Pregresso - parou há 1 ano ou mais do momento da inclusão

( ) Atual

( ) no momento da coleta

( ) parou há \_\_\_\_\_ meses da coleta

JANJIGIAN, Y. Y. et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. Cancer, v. 116, p. 670-5, 2010

#### Tabagista pregresso/atual:

Quantidade de cigarros por dia: \_\_\_\_\_

Tempo de uso (em anos): \_\_\_\_\_

Carga Tabágica: \_\_\_\_\_ maços/ano

Parou há \_\_\_\_\_ meses da coleta

**4.2. Exercício Físico**

Pratica exercícios físicos:

Sim ( ) Não ( )

Se sim, Qual: \_\_\_\_\_

Quantas vezes por semana? \_\_\_\_\_

**5. EVENTOS RECENTES**

5.1. Febre nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.2. Infecção nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.3. Medicamentos de uso esporádico (p.ex., antibióticos e anti-inflamatórios) nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.4. Cirurgia nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

5.5. Outros eventos (ex. hospitalização, doenças) nos últimos 30 dias

( ) Não

( ) Sim

Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 5.6. Gravidez

- ☐ Não  
☐ Sim (excluir)

## 5.7. Puerpério (até 6 semanas)

- ☐ Não  
☐ Sim (excluir)



**6. AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL**

Repouso de 5 min sentado ( )

Medidas da pressão arterial sentado	PAs (mmHg)	PAd (mmHg)
Primeira		
Segunda, 2 minutos após a primeira		
Terceira, adicional		
Quarta, adicional		

Nome do Responsável pela aferição:

---

**7. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

Medidas antropométricas	Valor
Peso (kg)	
Altura (m)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	
CA (cm)	
CQ (cm)	
RCQ	

Nome do Responsável pela aferição:

---

**8. DADOS DA COLETA**

Hora da coleta: \_\_\_\_\_ Tempo de Jejum: \_\_\_\_\_ Número de punções venosas: \_\_\_\_\_

Condições de coleta: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável pela coleta:

---

**Anexo 10.**

**Tabela 14.** Características dos candidatos com tromboembolismo venoso elegíveis ao estudo, provenientes dos ambulatorios de anticoagulação da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

	<b>Candidatos Incluídos</b>	<b>Candidatos não incluídos</b>	<b>Total de candidatos</b>
Idade mediana*, anos (25 <sup>th</sup> – 75 <sup>th</sup> percentil)			
	38 (32 – 47)	35 (30 – 48)	38 (31 – 47)
Sexo, n (%)			
Mulheres	59 (72,8%)	28 (75,7%)	87 (73,7%)
Homens	22 (27,2%)	09 (24,3%)	31 (26,7%)
Total	81(100,0%)	37 (100,0%)	118 (100,0%)

Variáveis categóricas são apresentadas como número e % e variáveis contínuas são apresentadas como mediana e variação interquartil (25º percentil - 75º percentil). \* mediana de idade na ocasião do tromboembolismo venoso.

## 8. REFERÊNCIAS

---

- 1 BECKMAN, J. A. Cardiology patient page. Diseases of the veins. **Circulation**, v. 106, n. 17, p. 2170-2, Oct 22 2002. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 2 DI NISIO, M.; VAN ES, N.; BULLER, H. R. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. **Lancet**, v. 388, n. 10063, p. 3060-3073, Dec 17 2016. ISSN 0140-6736. Disponível em: < [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30514-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30514-1) >.
- 3 KEARON, C. Natural history of venous thromboembolism. **Circulation**, v. 107, n. 23 Suppl 1, p. I22-30, Jun 17 2003. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000078464.82671.78> >.
- 4 BAGOT, C. N.; ARYA, R. Virchow and his triad: a question of attribution. **Br J Haematol**, v. 143, n. 2, p. 180-90, Oct 2008. ISSN 0007-1048. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x> >.
- 5 MACKMAN, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 914-8, Feb 21 2008. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nature06797> >.
- 6 NAEISS, I. A. et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. In: (Ed.). **J Thromb Haemost**. England, v.5, 2007. p.692-9. ISBN 1538-7933 (Print) 1538-7836 (Linking).
- 7 OGER, E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. In: (Ed.). **Thromb Haemost**. Germany, v.83, 2000. p.657-60. ISBN 0340-6245 (Print) 0340-6245 (Linking).
- 8 HUANG, W. et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985-2009). **Am J Med**, v. 127, n. 9, p. 829-39.e5, Sep 2014. ISSN 0002-9343. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.041> >.
- 9 HEIT, J. A. et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. **Thromb Haemost**, v. 117, n. 2, p. 390-400, Jan 26 2017. ISSN 0340-6245. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1160/th16-07-0509> >.
- 10 SCHERES, L. J. J.; LIJFERING, W. M.; CANNEGIETER, S. C. Current and future burden of venous thrombosis: Not simply predictable. **Res Pract Thromb Haemost**, v. 2, n. 2, p. 199-208, Apr 2018. ISSN 2475-0379. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1002/rth2.12101> >.
- 11 RASKOB, G. E. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 34, n. 11, p. 2363-71, Nov 2014. ISSN 1079-5642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.114.304488> >.

- 12 PRANDONI, P. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. **Haematologica**, v. 92, n. 2, p. 199-205, Feb 2007. ISSN 1592-8721 (Electronic) 0390-6078 (Linking).
- 13 EICHINGER, S. et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. In: (Ed.). **Circulation**. United States, v.121, 2010. p.1630-6. ISBN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 14 KYRLE, P. A. et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. **J Thromb Haemost**, v. 14, n. 12, p. 2402-2409, Dec 2016. ISSN 1538-7836.
- 15 COHOON, K. P. et al. Costs of venous thromboembolism associated with hospitalization for medical illness. **Am J Manag Care**, v. 21, n. 4, p. e255-63, Apr 01 2015. ISSN 1088-0224. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 16 ROSENDAL, F. R. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 1-12, 2005. ISSN 1520-4383 (Electronic) 1520-4383 (Linking).
- 17 CUSHMAN, M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. **Semin Hematol**, v. 44, n. 2, p. 62-9, Apr 2007. ISSN 0037-1963 (Print) 0037-1963.
- 18 BRAEKKAN, S. K. et al. Role of obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights. **Semin Thromb Hemost**, v. 39, n. 5, p. 533-40, Jul 2013. ISSN 0094-6176.
- 19 BLOKHIN, I. O.; LENTZ, S. R. Mechanisms of thrombosis in obesity. **Curr Opin Hematol**, v. 20, n. 5, p. 437-44, Sep 2013. ISSN 1065-6251.
- 20 AFSHIN, A. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. **N Engl J Med**, v. 377, n. 1, p. 13-27, Jul 06 2017. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614362> >.
- 21 WHO | Obesity and overweight. **WHO fact-sheets**, 2016-06-27 10:51:11 2018. Disponível em: < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> >. Acesso em: 01-13-2019.
- 22 CORNIER, M. A. et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the american heart association. **Circulation**, v. 124, n. 18, p. 1996-2019, Nov 1 2011. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 23 SHUSTER, A. et al. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. **Br J Radiol**, v. 85, n. 1009, p. 1-10, Jan 2012. ISSN 1748-880X (Electronic) 0007-1285 (Linking).

- 24 DESPRES, J. P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 881-7, Dec 14 2006. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking).
- 25 POULIOT, M. C. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. **Am J Cardiol**, v. 73, n. 7, p. 460-8, Mar 1 1994. ISSN 0002-9149 (Print) 0002-9149 (Linking).
- 26 ASHWELL, M.; COLE, T. J.; DIXON, A. K. Obesity: new insight into the anthropometric classification of fat distribution shown by computed tomography. **Br Med J (Clin Res Ed)**, v. 290, n. 6483, p. 1692-4, Jun 8 1985. ISSN 0267-0623 (Print) 0267-0623 (Linking).
- 27 ALLMAN-FARINELLI, M. A. Obesity and venous thrombosis: a review. **Semin Thromb Hemost**, v. 37, n. 8, p. 903-7, Nov 2011. ISSN 1098-9064 (Electronic) 0094-6176 (Linking).
- 28 SAÚDE, M. D. Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL Brasil 2016. 2017. Disponível em: < <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf> >.
- 29 MATOS, M. F. **Avaliação do papel do nível plasmático de citocinas e de alguns polimorfismos dos genes de citocinas no risco de tromboembolismo venoso**. 2010. 125 (Tese Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Hematologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo - Brasil.
- 30 VUCENIK, I.; STAINS, J. P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1271, p. 37-43, Oct 2012. ISSN 0077-8923. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06750.x> >.
- 31 PEETERS, A. et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. **Ann Intern Med**, United States, v. 138, n. 1, p. 24-32, 2003. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking).
- 32 SNELL, A. M. THE RELATION OF OBESITY TO FATAL POSTOPERATIVE PULMONARY EMBOLISM. **Archives of Surgery**, v. 15, n. 2, p. 237-244, 1927. ISSN 0272-5533. Disponível em: < [http://archsurg.jamanetwork.com/data/journals/surg/13716/archsurg\\_15\\_2\\_006.pdf](http://archsurg.jamanetwork.com/data/journals/surg/13716/archsurg_15_2_006.pdf) >.
- 33 GOLDHABER, S. Z. et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. **Am J Med**, v. 74, n. 6, p. 1023-8, Jun 1983. ISSN 0002-9343 (Print) 0002-9343 (Linking).
- 34 \_\_\_\_\_. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. **JAMA**, v. 277, n. 8, p. 642-5, Feb 26 1997. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking).
- 35 HANSSON, P. O. et al. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". **Arch Intern Med**, v. 159, n. 16, p. 1886-90, Sep 13 1999. ISSN 0003-9926 (Print) 0003-9926 (Linking).

- 36 LUTSEY, P. L. et al. Correlates and consequences of venous thromboembolism: The Iowa Women's Health Study. In: (Ed.). **Am J Public Health**. United States, v.100, 2010. p.1506-13. ISBN 1541-0048 (Electronic) 0090-0036 (Linking).
- 37 SEVERINSEN, M. T. et al. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. In: (Ed.). **Circulation**. United States, v.120, 2009. p.1850-7. ISBN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 38 BORCH, K. H. et al. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study. In: (Ed.). **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. United States, v.30, 2010. p.121-7. ISBN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking).
- 39 CUSHMAN, M. et al. Body size measures, hemostatic and inflammatory markers and risk of venous thrombosis: The Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. **Thromb Res**, v. 144, p. 127-32, Aug 2016. ISSN 0049-3848. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.06.012> >.
- 40 HORVEI, L. D. et al. Obesity measures and risk of venous thromboembolism and myocardial infarction. **Eur J Epidemiol**, v. 29, n. 11, p. 821-30, Nov 2014. ISSN 0393-2990. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9950-z> >.
- 41 NEELAND, I. J.; POIRIER, P.; DESPRES, J. P. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. **Circulation**, v. 137, n. 13, p. 1391-1406, Mar 27 2018. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.117.029617> >.
- 42 AGENO, W. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. In: (Ed.). **Circulation**. United States, v.117, 2008. p.93-102. ISBN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 43 HOLST, A. G.; JENSEN, G.; PRESCOTT, E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. In: (Ed.). **Circulation**. United States, v.121, 2010. p.1896-903. ISBN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 44 WATTANAKIT, K. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. In: (Ed.). **Thromb Haemost**. Germany, v.108, 2012. p.508-15. ISBN 0340-6245 (Print) 0340-6245 (Linking).
- 45 TSAI, A. W. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. **Arch Intern Med**, v. 162, n. 10, p. 1182-9, May 27 2002. ISSN 0003-9926 (Print) 0003-9926 (Linking).
- 46 QUIST-PAULSEN, P. et al. Arterial cardiovascular risk factors and venous thrombosis: results from a population-based, prospective study (the HUNT 2). In: (Ed.). **Haematologica**. Italy, v.95, 2010. p.119-25. ISBN 1592-8721 (Electronic) 0390-6078 (Linking).

- 47 SEVERINSEN, M. T. et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. **J Thromb Haemost**, v. 7, n. 8, p. 1297-303, Aug 2009. ISSN 1538-7836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03490.x> >.
- 48 MAHMOODI, B. K. et al. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors With Venous Thromboembolism: An Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies. **Circulation**, v. 135, n. 1, p. 7-16, Jan 03 2017. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.024507> >.
- 49 HORVEI, L. D.; BRAEKKAN, S. K.; HANSEN, J. B. Weight Change and Risk of Venous Thromboembolism: The Tromso Study. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0168878, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0168878> >.
- 50 KLOVAITE, J.; BENN, M.; NORDESTGAARD, B. G. Obesity as a causal risk factor for deep venous thrombosis: a Mendelian randomization study. **J Intern Med**, v. 277, n. 5, p. 573-84, May 2015. ISSN 0954-6820. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/joim.12299> >.
- 51 KLARIN, D. et al. Genetic Analysis of Venous Thromboembolism in UK Biobank Identifies the ZFPM2 Locus and Implicates Obesity as a Causal Risk Factor. **Circ Cardiovasc Genet**, v. 10, n. 2, Apr 2017. ISSN 1942-3268. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/circgenetics.116.001643> >.
- 52 LINDSTROM, S. et al. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study. **Hum Genet**, v. 136, n. 7, p. 897-902, Jul 2017. ISSN 0340-6717. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00439-017-1811-x> >.
- 53 SUGERMAN, H. et al. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. **J Intern Med**, v. 241, n. 1, p. 71-9, Jan 1997. ISSN 0954-6820 (Print) 0954-6820 (Linking).
- 54 WILLENBERG, T. et al. Impact of obesity on venous hemodynamics of the lower limbs. **J Vasc Surg**, United States, v. 52, n. 3, p. 664-8, 2010. ISSN 1097-6809 (Electronic) 0741-5214 (Linking).
- 55 LORENZET, R. et al. Thrombosis and obesity: cellular bases. In: (Ed.). **Thromb Res**. United States: 2011 Elsevier Ltd, v.129, 2012. p.285-9. ISBN 1879-2472 (Electronic) 0049-3848 (Linking).
- 56 TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. In: (Ed.). **Br J Nutr**. England, v.92, 2004. p.347-55. ISBN 0007-1145 (Print) 0007-1145 (Linking).
- 57 MANTZOROS, C. S. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, United States, v. 301, n. 4, p. E567-84, 2011. ISSN 1522-1555 (Electronic) 0193-1849 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00315.2011> >.



- 58 GUERRE-MILLO, M. Adiponectin: an update. **Diabetes Metab**, v. 34, n. 1, p. 12-8, Feb 2008. ISSN 1262-3636 (Print) 1262-3636 (Linking).
- 59 SCHAFER, K.; KONSTANTINIDES, S. Adipokines and thrombosis. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 38, n. 12, p. 864-71, Dec 2011. ISSN 1440-1681 (Electronic) 0305-1870 (Linking).
- 60 LEVI, M.; VAN DER POLL, T. Inflammation and coagulation. **Crit Care Med**, v. 38, n. 2 Suppl, p. S26-34, Feb 2010. ISSN 1530-0293 (Electronic) 0090-3493 (Linking).
- 61 TAURA, P. et al. Clinical markers of the hypercoagulable state by rotational thrombelastometry in obese patients submitted to bariatric surgery. **Surg Endosc**, v. 28, n. 2, p. 543-51, Feb 2014. ISSN 0930-2794. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-013-3203-1> >.
- 62 GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 415-45, 2011. ISSN 1545-3278 (Electronic) 0732-0582 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322> >.
- 63 FABER, D. R.; DE GROOT, P. G.; VISSEREN, F. L. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. **Obes Rev**, v. 10, n. 5, p. 554-63, Sep 2009. ISSN 1467-789X (Electronic) 1467-7881 (Linking).
- 64 FAIN, J. N. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, v. 145, n. 5, p. 2273-82, May 2004. ISSN 0013-7227 (Print) 0013-7227. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-1336> >.
- 65 PAPANICOLAOU, D. A. et al. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. **Ann Intern Med**, v. 128, n. 2, p. 127-37, Jan 15 1998. ISSN 0003-4819 (Print) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 66 BRUUN, J. M. et al. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 286, n. 1, p. E8-13, Jan 2004. ISSN 0193-1849 (Print) 0193-1849. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00269.2003> >.
- 67 FONTANA, L. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. **Diabetes**, v. 56, n. 4, p. 1010-3, Apr 2007. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.2337/db06-1656> >.
- 68 MACKMAN, N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. **J Clin Invest**, v. 122, n. 7, p. 2331-6, Jul 2 2012. ISSN 1558-8238 (Electronic) 0021-9738 (Linking).
- 69 DESIDERI, G. et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 6, p. 3145-52, Jun 2005. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking).

- 70 FERRI, C. et al. Early upregulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. **Hypertension**, v. 34, n. 4 Pt 1, p. 568-73, Oct 1999. ISSN 0194-911X (Print) 0194-911X (Linking).
- 71 ZICCARDI, P. et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. **Circulation**, v. 105, n. 7, p. 804-9, Feb 19 2002. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 72 SINGH, A. et al. Elevated circulating tissue factor procoagulant activity, factor VII, and plasminogen activator inhibitor-1 in childhood obesity: evidence of a procoagulant state. **Br J Haematol**, v. 158, n. 4, p. 523-7, Aug 2012. ISSN 1365-2141 (Electronic) 0007-1048 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09160.x> >.
- 73 GIORDANO, P. et al. Metabolic, inflammatory, endothelial and haemostatic markers in a group of Italian obese children and adolescents. **Eur J Pediatr**, v. 170, n. 7, p. 845-50, Jul 2011. ISSN 1432-1076 (Electronic) 0340-6199 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1356-7> >.
- 74 GUAGNANO, M. T. et al. Leptin increase is associated with markers of the hemostatic system in obese healthy women. **J Thromb Haemost**, v. 1, n. 11, p. 2330-4, Nov 2003. ISSN 1538-7933 (Print) 1538-7836. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 75 LIN, L. et al. Significant associations between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary schoolchildren. **Blood Coagul Fibrinolysis**, v. 26, n. 1, p. 75-80, Jan 2015. ISSN 0957-5235. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/mbc.0000000000000187> >.
- 76 NAPOLEONE, E. et al. Leptin induces tissue factor expression in human peripheral blood mononuclear cells: a possible link between obesity and cardiovascular risk? In: (Ed.). **J Thromb Haemost**. England, v.5, 2007. p.1462-8. ISBN 1538-7933 (Print) 1538-7836 (Linking).
- 77 SOLA, E. et al. Activated protein C levels in obesity and weight loss influence. **Thromb Res**, United States, v. 123, n. 5, p. 697-700, 2009. ISSN 0049-3848 (Print) 0049-3848 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2008.07.017> >.
- 78 AY, L. et al. Thrombin generation in morbid obesity: significant reduction after weight loss. **J Thromb Haemost**, England, v. 8, n. 4, p. 759-65, 2010. ISSN 1538-7836 (Electronic) 1538-7836 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03766.x> >.
- 79 STOPPA-VAUCHER, S. et al. Inflammatory and prothrombotic states in obese children of European descent. **Obesity (Silver Spring)**, United States, v. 20, n. 8, p. 1662-8, 2012. ISSN 1930-739X (Electronic) 1930-7381 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2012.85> >.

- 80 KAMPHUISEN, P. W. et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. **Thromb Haemost**, Germany, v. 81, n. 5, p. 680-3, 1999. ISSN 0340-6245 (Print)0340-6245 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 81 TSAI, A. W. et al. Coagulation factors, inflammation markers, and venous thromboembolism: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology (LITE). **Am J Med**, United States, v. 113, n. 8, p. 636-42, 2002. ISSN 0002-9343 (Print)0002-9343 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 82 TEIXEIRA MELLO, T. B. et al. Assessing the coagulation factor levels, inherited thrombophilia, and ABO blood group on the risk for venous thrombosis among Brazilians. **Clin Appl Thromb Hemost**, United States, v. 15, n. 4, p. 408-14, 2009. ISSN 1076-0296 (Print)1076-0296 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/1076029607311777> >.
- 83 BLANN, A. D.; NOTEBOOM, W. M.; ROSENDAAL, F. R. Increased soluble P-selectin levels following deep venous thrombosis: cause or effect? **Br J Haematol**, v. 108, n. 1, p. 191-3, Jan 2000. ISSN 0007-1048 (Print) 0007-1048 (Linking).
- 84 KYRLE, P. A. et al. Circulating P-selectin and the risk of recurrent venous thromboembolism. **Thromb Haemost**, v. 97, n. 6, p. 880-3, Jun 2007. ISSN 0340-6245 (Print) 0340-6245 (Linking).
- 85 ANTONOPOULOS, C. N. et al. The role of soluble P selectin in the diagnosis of venous thromboembolism. **Thromb Res**, v. 133, n. 1, p. 17-24, Jan 2014. ISSN 0049-3848. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.014> >.
- 86 MELTZER, M. E. et al. The impact of the fibrinolytic system on the risk of venous and arterial thrombosis. **Semin Thromb Hemost**, v. 35, n. 5, p. 468-77, Jul 2009. ISSN 1098-9064 (Electronic)0094-6176 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1234142> >.
- 87 \_\_\_\_\_. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. **Blood**, United States, v. 116, n. 1, p. 113-21, 2010. ISSN 1528-0020 (Electronic)0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-02-267740> >.
- 88 COLEMAN, D. L. A historical perspective on leptin. In: (Ed.). **Nat Med**. United States, v.16, 2010. p.1097-9. ISBN 1546-170X (Electronic) 1078-8956 (Linking).
- 89 ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-32, Dec 1 1994. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking).
- 90 HALAAS, J. L. et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, v. 269, n. 5223, p. 543-6, Jul 28 1995. ISSN 0036-8075 (Print) 0036-8075 (Linking).

- 91 GREEN, E. D. et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. **Genome Res**, v. 5, n. 1, p. 5-12, Aug 1995. ISSN 1088-9051 (Print) 1088-9051 (Linking).
- 92 BADO, A. et al. The stomach is a source of leptin. **Nature**, v. 394, n. 6695, p. 790-3, Aug 20 1998. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking).
- 93 SMITH-KIRWIN, S. M. et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 5, p. 1810-3, May 1998. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking).
- 94 GROSCHL, M. et al. Identification of leptin in human saliva. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 11, p. 5234-9, Nov 2001. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.86.11.7998> >.
- 95 TARTAGLIA, L. A. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. In: (Ed.). **Cell**. United States, v.83, 1995. p.1263-71. ISBN 0092-8674 (Print) 0092-8674 (Linking).
- 96 KIEFFER, T. J.; HELLER, R. S.; HABENER, J. F. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. In: (Ed.). **Biochem Biophys Res Commun**. United States, v.224, 1996. p.522-7. ISBN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).
- 97 HOGGARD, N. et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 94, n. 20, p. 11073-8, Sep 30 1997. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking).
- 98 BOULOUMIE, A. et al. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. **Circ Res**, v. 83, n. 10, p. 1059-66, Nov 16 1998. ISSN 0009-7330 (Print) 0009-7330 (Linking).
- 99 RAFAIL, S. et al. Leptin induces the expression of functional tissue factor in human neutrophils and peripheral blood mononuclear cells through JAK2-dependent mechanisms and TNFalpha involvement. In: (Ed.). **Thromb Res**. United States, v.122, 2008. p.366-75. ISBN 0049-3848 (Print) 0049-3848 (Linking).
- 100 NAKATA, M. et al. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. **Diabetes**, v. 48, n. 2, p. 426-9, Feb 1999. ISSN 0012-1797 (Print) 0012-1797 (Linking).
- 101 MAFFEI, M. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med**, v. 1, n. 11, p. 1155-61, Nov 1995. ISSN 1078-8956 (Print) 1078-8956 (Linking).
- 102 CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**, v. 334, n. 5, p. 292-5, Feb 1 1996. ISSN 0028-4793 (Print) 0028-4793 (Linking).

- 103 HAVEL, P. J. et al. Gender differences in plasma leptin concentrations. **Nat Med**, v. 2, n. 9, p. 949-50, Sep 1996. ISSN 1078-8956 (Print) 1078-8956 (Linking).
- 104 AHREN, B. et al. Regulation of circulating leptin in humans. **Endocrine**, v. 7, n. 1, p. 1-8, Aug 1997. ISSN 1355-008X (Print) 1355-008X (Linking).
- 105 SINHA, M. K. et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. **J Clin Invest**, v. 97, n. 5, p. 1344-7, Mar 1 1996. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).
- 106 FERNANDEZ-RIEJOS, P. et al. Role of leptin in the activation of immune cells. **Mediators Inflamm**, v. 2010, p. 568343, 2010. ISSN 1466-1861 (Electronic) 0962-9351 (Linking).
- 107 VILAHUR, G.; BEN-AICHA, S.; BADIMON, L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. **Cardiovasc Res**, v. 113, n. 9, p. 1046-1054, Jul 01 2017. ISSN 0008-6363. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvx086> >.
- 108 LOFFREDA, S. et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. **FASEB J**, v. 12, n. 1, p. 57-65, Jan 1998. ISSN 0892-6638 (Print) 0892-6638 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 109 LORD, G. M. et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. **Nature**, v. 394, n. 6696, p. 897-901, Aug 27 1998. ISSN 0028-0836 (Print) 0028-0836 (Linking).
- 110 SINGH, P. et al. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 27, n. 9, p. e302-7, Sep 2007. ISSN 1079-5642.
- 111 PAYNE, G. A. et al. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 30, n. 9, p. 1711-7, Sep 2010. ISSN 1079-5642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.110.210070> >.
- 112 DE MITRIO, V. et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-I is associated with plasma leptin irrespective of body mass index, body fat mass, and plasma insulin and metabolic parameters in premenopausal women. **Metabolism**, v. 48, n. 8, p. 960-4, Aug 1999. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking).
- 113 SODERBERG, S. et al. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. **J Intern Med**, v. 245, n. 5, p. 533-43, May 1999. ISSN 0954-6820 (Print) 0954-6820 (Linking).
- 114 SKURK, T. et al. Relationship between IL-6, leptin and adiponectin and variables of fibrinolysis in overweight and obese hypertensive patients. **Horm Metab Res**, v. 34, n. 11-12, p. 659-63, Nov-Dec 2002. ISSN 0018-5043 (Print) 0018-5043 (Linking).

- 115 ERIKSSON, M. et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. **Thromb Res**, v. 122, n. 5, p. 701-8, 2008. ISSN 0049-3848 (Print) 0049-3848 (Linking).
- 116 SINGH, P. et al. Leptin upregulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human vascular endothelial cells. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 392, n. 1, p. 47-52, Jan 29 2010. ISSN 1090-2104 (Electronic) 0006-291X (Linking).
- 117 KONSTANTINIDES, S. et al. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. **J Clin Invest**, v. 108, n. 10, p. 1533-40, Nov 2001. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).
- 118 \_\_\_\_\_. Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, n. 11, p. 2196-201, Nov 2004. ISSN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking).
- 119 SINGH, M. et al. Leptin and the clinical cardiovascular risk. **Int J Cardiol**, v. 140, n. 3, p. 266-71, Apr 30 2010. ISSN 1874-1754 (Electronic) 0167-5273 (Linking).
- 120 SATTAR, N. et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. **J Am Coll Cardiol**, v. 53, n. 2, p. 167-75, Jan 13 2009. ISSN 1558-3597 (Electronic) 0735-1097 (Linking).
- 121 SIERRA-JOHNSON, J. et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. In: (Ed.). **Am J Cardiol**. United States, v.100, 2007. p.234-9. ISBN 0002-9149 (Print) 0002-9149 (Linking).
- 122 WELSH, P. et al. Leptin predicts diabetes but not cardiovascular disease: results from a large prospective study in an elderly population. In: (Ed.). **Diabetes Care**. United States, v.32, 2009. p.308-10. ISBN 1935-5548 (Electronic) 0149-5992 (Linking).
- 123 ALLISON, M. A. et al. Adipokines are associated with lower extremity venous disease: the San Diego population study. **J Thromb Haemost**, v. 8, n. 9, p. 1912-8, Sep 2010. ISSN 1538-7836.
- 124 DELLAS, C. et al. BMI-independent inverse relationship of plasma leptin levels with outcome in patients with acute pulmonary embolism. **Int J Obes (Lond)**, England, v. 37, n. 2, p. 204-10, 2013. ISSN 1476-5497 (Electronic) 0307-0565 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.36> >.
- 125 MROZINSKA, S. et al. Elevated leptin and decreased adiponectin independently predict the post-thrombotic syndrome in obese and non-obese patients. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 6938, May 2 2018. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-25135-y> >.



- 126 LU, W. et al. High preoperative serum leptin level is an independent risk factor for deep vein thrombosis after total knee arthroplasty in osteoarthritis patients: A prospective and cross-sectional study. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 21, p. e10884, May 2018. ISSN 0025-7974. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000010884> >.
- 127 SCHERER, P. E. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J Biol Chem**, v. 270, n. 45, p. 26746-9, Nov 10 1995. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258 (Linking).
- 128 MAEDA, K. et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). In: (Ed.). **Biochem Biophys Res Commun**. United States, v.221, 1996. p.286-9. ISBN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).
- 129 HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J Biol Chem**, v. 271, n. 18, p. 10697-703, May 3 1996. ISSN 0021-9258 (Print) 0021-9258 (Linking).
- 130 NAKANO, Y. et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. **J Biochem**, v. 120, n. 4, p. 803-12, Oct 1996. ISSN 0021-924X (Print) 0021-924X (Linking).
- 131 CHANG, L. C. et al. The clinical implications of blood adiponectin in cardiometabolic disorders. **J Formos Med Assoc**, v. 108, n. 5, p. 353-66, May 2009. ISSN 0929-6646 (Print) 0929-6646 (Linking).
- 132 LI, F. Y. et al. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. **Acta Physiol (Oxf)**, v. 203, n. 1, p. 167-80, Sep 2011. ISSN 1748-1716 (Electronic) 1748-1708 (Linking).
- 133 KATO, H. et al. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. In: (Ed.). **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. United States, v.26, 2006. p.224-30. ISBN 1524-4636 (Electronic) 1079-5642 (Linking).
- 134 CNOP, M. et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia**, v. 46, n. 4, p. 459-69, Apr 2003. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).
- 135 KASER, S. et al. Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution. **Eur J Clin Invest**, v. 38, n. 11, p. 827-34, Nov 2008. ISSN 1365-2362 (Electronic) 0014-2972 (Linking).
- 136 ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 257, n. 1, p. 79-83, Apr 2 1999. ISSN 0006-291X (Print) 0006-291X (Linking).

- 137 BRUUN, J. M. et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, United States, v. 285, n. 3, p. E527-33, 2003. ISSN 0193-1849 (Print)0193-1849 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00110.2003> >.
- 138 HOTTA, K. et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 20, n. 6, p. 1595-9, Jun 2000. ISSN 1079-5642 (Print) 1079-5642 (Linking).
- 139 YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. **Nat Med**, v. 8, n. 11, p. 1288-95, Nov 2002. ISSN 1078-8956 (Print)1078-8956. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1038/nm788> >.
- 140 KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocr Rev**, v. 26, n. 3, p. 439-51, May 2005. ISSN 0163-769X (Print) 0163-769X (Linking).
- 141 YOKOTA, T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. **Blood**, v. 96, n. 5, p. 1723-32, Sep 1 2000. ISSN 0006-4971 (Print)0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 142 KOBASHI, C. et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. **Circ Res**, United States, v. 97, n. 12, p. 1245-52, 2005. ISSN 1524-4571 (Electronic)0009-7330 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/01.res.0000194328.57164.36> >.
- 143 WOLF, A. M. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, United States, v. 323, n. 2, p. 630-5, 2004. ISSN 0006-291X (Print)0006-291X (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.145> >.
- 144 ELBATARNY, H. S. et al. Adiponectin, ghrelin, and leptin differentially influence human platelet and human vascular endothelial cell functions: implication in obesity-associated cardiovascular diseases. **Eur J Pharmacol**, v. 558, n. 1-3, p. 7-13, Mar 8 2007. ISSN 0014-2999 (Print)0014-2999. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.052> >.
- 145 RESTITUTO, P. et al. Adiponectin diminishes platelet aggregation and sCD40L release. Potential role in the metabolic syndrome. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 298, n. 5, p. E1072-7, May 2010. ISSN 1522-1555 (Electronic) 0193-1849 (Linking).
- 146 TAN, K. C. et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, n. 2, p. 765-9, Feb 2004. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking).
- 147 CAO, Y. et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. **J Mol Cell Cardiol**, v. 46, n. 3, p. 413-9, Mar 2009. ISSN 1095-8584 (Electronic) 0022-2828 (Linking).



- 148 OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, n. 25, p. 2473-6, Dec 21-28 1999. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking).
- 149 ARITA, Y. et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. **Circulation**, v. 105, n. 24, p. 2893-8, Jun 18 2002. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 150 OKAMOTO, Y. et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. **Circulation**, v. 106, n. 22, p. 2767-70, Nov 26 2002. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 151 OUEDRAOGO, R. et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo. **J Clin Invest**, v. 117, n. 6, p. 1718-26, Jun 2007. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738 (Linking).
- 152 OUCHI, N. et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. **Circulation**, v. 103, n. 8, p. 1057-63, Feb 27 2001. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 153 OKAMOTO, Y. et al. Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques. **Atherosclerosis**, v. 226, n. 2, p. 373-7, Feb 2013. ISSN 0021-9150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.012> >.
- 154 CHEN, Y. J. et al. Adiponectin inhibits tissue factor expression and enhances tissue factor pathway inhibitor expression in human endothelial cells. **Thromb Haemost**, v. 100, n. 2, p. 291-300, Aug 2008. ISSN 0340-6245 (Print) 0340-6245.
- 155 SATTAR, N. et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. **Circulation**, v. 114, n. 7, p. 623-9, Aug 15 2006. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking).
- 156 SODERBERG, S. et al. Leptin, but not adiponectin, is a predictor of recurrent cardiovascular events in men: results from the LIPID study. In: (Ed.). **Int J Obes (Lond)**. England, v.33, 2009. p.123-30. ISBN 1476-5497 (Electronic) 0307-0565 (Linking).
- 157 FERNANDEZ, J. A. et al. Is adiponectin implicated in venous thromboembolism? In: (Ed.). **J Thromb Haemost**. England, v.4, 2006. p.1151-2. ISBN 1538-7933 (Print) 1538-7836 (Linking).
- 158 GUTTE, H. et al. Limited value of novel pulmonary embolism biomarkers in patients with coronary atherosclerosis. **Clin Physiol Funct Imaging**, v. 31, n. 6, p. 452-7, Nov 2011. ISSN 1475-097X (Electronic) 1475-0961 (Linking). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1475-097X.2011.01043.x> >.

- 159 IORIO, A. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. **Arch Intern Med**, v. 170, n. 19, p. 1710-6, Oct 25 2010. ISSN 0003-9926.
- 160 VAN HYLCKAMA VLIEG, A. et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. **BMJ**, v. 339, p. b2921, 2009. ISSN 1468-5833 (Electronic) 0959-535X (Linking).
- 161 GIOLO, S. R. et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. **Eur J Hum Genet**, v. 20, n. 1, p. 111-6, Jan 2012. ISSN 1476-5438 (Electronic) 1018-4813 (Linking).
- 162 PENA, S. D. et al. DNA tests probe the genomic ancestry of Brazilians. **Braz J Med Biol Res**, v. 42, n. 10, p. 870-6, Oct 2009. ISSN 1414-431X (Electronic) 0100-879X (Linking).
- 163 **Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios.** Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e estatística - IBGE 2010.
- 164 ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, n. 5, p. 469-80, May 2006. ISSN 0742-3071 (Print) 0742-3071 (Linking).
- 165 LEAN, M. E.; HAN, T. S.; MORRISON, C. E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **Bmj**, v. 311, n. 6998, p. 158-61, Jul 15 1995. ISSN 0959-8138 (Print)0959-535x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 166 ZAKAI, N. A. et al. Racial and regional differences in venous thromboembolism in the United States in 3 cohorts. **Circulation**, v. 129, n. 14, p. 1502-9, Apr 8 2014. ISSN 0009-7322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.113.006472> >.
- 167 ZOLLER, B. et al. Socioeconomic and occupational risk factors for venous thromboembolism in Sweden: a nationwide epidemiological study. **Thromb Res**, v. 129, n. 5, p. 577-82, May 2012. ISSN 0049-3848. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.07.050> >.
- 168 RASMUSSEN-TORVIK, L. J. et al. Associations of body mass index and insulin resistance with leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio across ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). **Ann Epidemiol**, v. 22, n. 10, p. 705-9, Oct 2012. ISSN 1047-2797. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2012.07.011> >.
- 169 JONES, R. et al. Novel coronary heart disease risk factors at 60-64 years and life course socioeconomic position: the 1946 British birth cohort. **Atherosclerosis**, v. 238, n. 1, p. 70-6, Jan 2015. ISSN 0021-9150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.011> >.

- 170 PORTNEY, L. G.; WATKINS, M. P. **Foundations of Clinical Research Applications to Practice**. 3rd. Philadelphia, PA, United States of America: F. A. Davis Company, 2015. 523 - 538
- 171 PIEMONTE, L. et al. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor-alpha receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality. **Diabetes Care**, v. 26, n. 10, p. 2883-9, Oct 2003. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992 (Linking).
- 172 COUILLARD, C. et al. Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease. **Diabetologia**, v. 40, n. 10, p. 1178-84, Oct 1997. ISSN 0012-186X (Print) 0012-186X (Linking).
- 173 SCHROVER, I. M. et al. The relation between body fat distribution, plasma concentrations of adipokines and the metabolic syndrome in patients with clinically manifest vascular disease. **Eur J Prev Cardiol**, v. 25, n. 14, p. 1548-1557, Sep 2018. ISSN 2047-4873. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/2047487318790722> >.
- 174 COTE, M. et al. Adiponectinemia in visceral obesity: impact on glucose tolerance and plasma lipoprotein and lipid levels in men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, n. 3, p. 1434-9, Mar 2005. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1711> >.
- 175 WANNAMETHEE, S. G. et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. **Atherosclerosis**, v. 191, n. 2, p. 418-26, Apr 2007. ISSN 0021-9150 (Print) 0021-9150. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.012> >.
- 176 SHETTY, G. K. et al. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 10, p. 2450-7, Oct 2004. ISSN 0149-5992 (Print) 0149-5992. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.
- 177 PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v. 111, n. 12, p. 1805-12, Jun 2003. ISSN 0021-9738 (Print) 0021-9738. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1172/jci18921> >.
- 178 SHAMSUZZAMAN, A. S. et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. **Circulation**, v. 109, n. 18, p. 2181-5, May 11 2004. ISSN 0009-7322.
- 179 VIIKARI, L. A. et al. Relationship between leptin and C-reactive protein in young Finnish adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 12, p. 4753-8, Dec 2007. ISSN 0021-972X (Print) 0021-972X (Linking).
- 180 TICHELAAR, V. et al. The acute phase reaction explains only a part of initially elevated factor VIII:C levels: a prospective cohort study in patients with venous thrombosis. **Thromb Res**, v. 129, n. 2, p. 183-6, Feb 2012. ISSN 0049-3848.

O'DONNELL, J. et al. Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. **Thromb Haemost**, v. 83, n. 1, p. 10-3, Jan 2000. ISSN 0340-6245 (Print) 0340-6245.

## **Abstract**

**Introduction:** The venous thromboembolism (VTE) is a frequent disease related to a relevant morbimortality. The association between obesity and VTE is particularly important due the increased prevalence of obesity in the world. The mechanism that obesity increases the risk of VTE is multifactorial, related probably to the venous stasis, low grade of inflammation, hypercoagulability and hypofibrinolysis. Altering the levels of some adipokines, such as leptin and adiponectin, may be relevant in the mechanism of VTE, as they are able to influence hemostasis. Studies exploring the role of adipokines in the thrombotic risk may contribute to a better understanding of pathophysiology of VTE in obesity.

**Purpose:** To investigate the effect of anthropometric measurements of obesity (body mass index – BMI, waist circumference, hip circumference and hip waist ratio) and the levels of leptin and adiponectin in the risk of VTE. In patients and controls, the relationship between obesity measures and leptin and adiponectin levels, and the correlation of levels of these adipokines with several factors of hemostasis, adhesion molecules and C-reactive protein (CRP) were evaluated.

**Methods:** We conducted a case-control study with 85 patients, aged 18-60 years, with a single event of VTE and 120 controls. Patients and controls were matched according to sex and age ( $\pm 5$  years).

**Results:** The obesity measures were associated with VTE risk, even after the adjusting for potential confounding factors (age, sex, ethnicity, schooling and estrogen use). For example, the BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> increased the risk of VTE (*Odds ratio* 2.33; CI 95% 1.08-5.01) by approximately 2.5 times the reference (BMI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>). There was no association between leptin or adiponectin levels and thrombotic risk when evaluated as tertiles or continuous variables. Obesity measures positively associated with the leptin levels and negatively with the adiponectin levels in patients and controls. The correlations were weak or absent between levels of adipokines and levels of factors of hemostasis, adhesion molecules and CRP.

**Conclusions:** As expected, obesity was associated with an increased risk of VTE. There was no contribution of leptin or adiponectin levels to the risk of VTE. However, the present results may be used as a source for prospective studies, with larger sample size, and aimed to elucidate the role of adipokines in the risk of VTE.